



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

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Том 58, № 1, 2024

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

# ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

60 *років*



*ДУ «Інститут гастроентерології  
НАМН України»*

Том 58,  
№ 1,  
2024

**ZASLAVSKY**  
Publishing house

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

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ



# Мезим®

капсули 10000/25000

порошок із підшлункових залоз (свиней)



## ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ПАНКРЕАТИЧНИМИ ФЕРМЕНТАМИ

При порушеннях екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення<sup>2</sup>

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я.

**МЕЗИМ® капсули 10000/25000.** **Склад:** діюча речовина: порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ® капсули 10000: 1 капсула тверда містить порошок з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну амілолітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ® капсули 25000: 1 капсула тверда містить порошок з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Підвищена чутливість до діючої речовини, м'яса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ® капсули 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ® капсули 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежить від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інші. Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією<sup>2</sup> для медичного застосування лікарського засобу МЕЗИМ® капсули 10000/25000, затв. наказом МОЗ України від 25.02.2020 No 527, а саме з повним переліком побічних ефектів і особливостей застосування.

<sup>1</sup> Eurand Minitablets - the innovative application formula of a pancreatic enzyme complex (Pangrol 10,000, 25,000). Kolodziejczyk MK, Zgoda MM. Polim. Med. 2010;40(2):21-8.

<sup>2</sup> Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МЕЗИМ® капсули 10000/25000, затв. наказом МОЗ України No 527 від 25.02.2020. РП № UA/6763/01/01 та UA/6763/01/02. UA-Mez-02-2024-V1\_press. Затв. 23.02.2024.

ВИРОБНИК - БЕРЛІН ХЕМІ АГ, Глінікер Вер 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Адреса Представництва «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмБХ» - м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: +38(044)494-33-88.



# Спазмомен®

Отілонію бромід

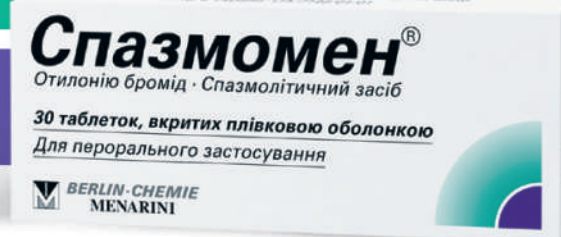


## ОТИЛОНІЮ БРОМІД

зменшує основні симптоми синдрому подразненого кишечника - абдомінальний біль та здуття в животі<sup>1</sup>

запобігає загостренню синдрому подразненого кишечника після відміни лікування<sup>2</sup>

добре переноситься<sup>2</sup>



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

Для докладнішої інформації обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування Спазмомен® (особливо розділи «Спосіб застосування», «Протипоказання» та «Побічні реакції»). **Склад:** діюча речовина: otilonium bromide; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить отілонію бромід 40 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкрита 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 з лікування СПК. Тривалість лікування: залежить від перебігу захворювання. Лікарям слід періодично оцінювати необхідність продовження терапії. **Протипоказання.** Наявність в анамнезі реакції 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 Логістік енд Сервісес С.р.Л. 3. А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л.

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

Тел.: +38 (044) 494-33-88.

UA-Spa-07-2023-V1-print, затв. 26/12/2023







«Аксімед»  
завжди  
попереду!

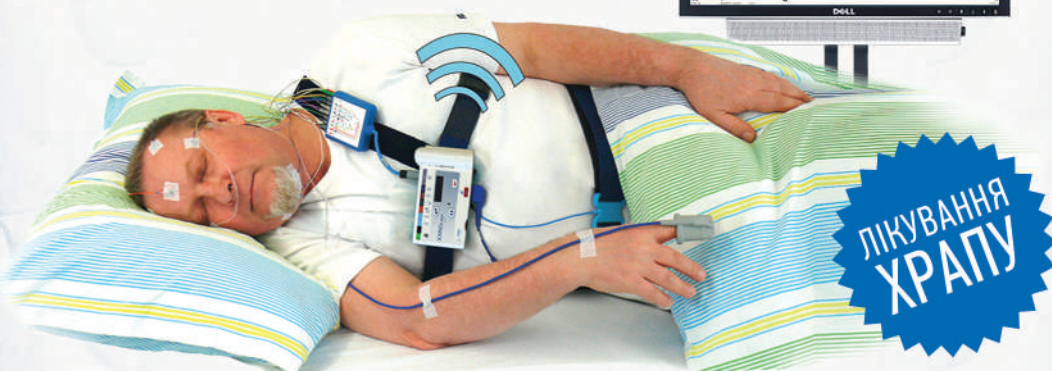
НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

# 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 58, № 1, 2024

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 58, № 1, 2024

ISSN 2308-2097 (print)

ISSN 2518-7880 (online)

Передплатний індекс: 86164

УДК 61(091)

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



Засновник

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Адреса редакції:

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

www.gastro.org.ua www.mif-ua.com  
https://gastro.zaslavsky.com.ua

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей

gastro.journal.ukr@gmail.com

З питань розміщення реклами

та інформації про лікарські засоби

v\_iliyna@ukr.net

Видання рекомендоване до друку та до поширення через мережу  
Інтернет вченою радою ДУ «Інститут гастроентерології НАМН  
України», протокол № 2 від 13.02.2024 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 21.02.2024 р. № 220. Категорія А.

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. 11,63.  
Тираж 3000 прим. Зам. 2024-gastro-91.

Видавець Заславський О.Ю.  
zaslavsky@i.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

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», 2024  
© Заславський О.Ю., 2024

# ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Gastroenterologia

Collection of Scientific Articles

Volume 58, № 1, 2024

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

Advertising and Drug  
Promotion Department

v\_iliyna@ukr.net

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», Protocol No 2 dated 13.02.2024.

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 21.02.2024 № 220.

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 20330-10130IIP.

Issued by State Registration Service of Ukraine 22.08.2013

Folio 60×84/8. Printer's sheet 11,63.

Circulation 3000 copies. Order 2024-gastro-91.

Publisher Zaslavsky O.Yu.  
zaslavsky@i.ua

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», 2024  
© Zaslavsky O.Yu., 2024



## Зміст

## Contents

## Оригінальні дослідження

Патологія верхніх відділів  
травного каналу

- Чернявський В.В., Павловський Л.Л., Решотько Д.О.  
Досвід застосування різних схем  
ерадикаційної терапії  
інфекції *Helicobacter pylori*  
та їх ефективність в Україні ..... 6
- Степанов Ю.М., Мосійчук Л.М., Кленіна І.А.,  
Татарчук О.М., Петішко О.П., Шевцова О.М.  
Предиктори вісцерального ожиріння  
в пацієнтів з патологією  
шлунково-кишкового тракту ..... 11

## Патологія підшлункової залози

- Бабінець Л.С., Кицай К.Ю., Микуляк В.Р.  
Вплив ожиріння на параметри  
калікреїн-кінінової системи і протеолізу  
при хронічному панкреатиті  
біліарного генезу ..... 18

Патологія печінки  
і жовчовивідної системи

- Cuko L., Sadiku E., Hysenj A., Tafaj I., Idrizi A.  
Декомпенсований цирроз печінки:  
оцінка ускладнень і смертності  
в госпіталізованих пацієнтів ..... 23
- Степанов Ю.М., Діденко В.І., Кленіна І.А.,  
Татарчук О.М., Петішко О.П.  
Метаболічні порушення в пацієнтів  
із неалкогольною жировою хворобою печінки  
з імунною відповіддю на SARS-CoV-2 ..... 30
- Сірчак Є.С., Марошан М.Т., Поляк М.А.  
Зміна рівня зонуліну  
та можливості його корекції у хворих  
на цирроз печінки та печінкову  
енцефалопатію після COVID-19 ..... 36
- Фаюра О.П., Толопко С.Я., Абрагамович М.О.,  
Ферко М.Р., Білоус З.О., Гута С.І., Абрагамович О.О.  
Оксидативний стрес як один  
з патогенетичних механізмів виникнення  
гепатопульмонального синдрому  
у хворих на цирроз печінки ..... 44

## Original Researches

Pathology of Upper  
Gastrointestinal Tract

- V.V. Chernyavskiy, L.L. Pavlovskiy, D.O. Reshotko  
Experience of using different schemes  
of eradication therapy  
for *Helicobacter pylori* infection  
and their effectiveness in Ukraine ..... 6
- Yu.M. Stepanov, L.M. Mosiychuk, I.A. Klenina,  
O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko, O.M. Shevtsova  
Predictors of visceral obesity  
among patients with pathology  
of the gastrointestinal tract ..... 11

## Pancreatic Pathology

- L.S. Babinets, K.Y. Kytsai, V.R. Mykuliak  
The influence of obesity on the parameters  
of the kallikrein-kinin system  
and proteolysis  
in chronic biliary pancreatitis ..... 18

Pathology of Liver  
and Biliary Excretion System

- L. Cuko, E. Sadiku, A. Hysenj, I. Tafaj, A. Idrizi  
Decompensated liver cirrhosis:  
assessment of complications  
and mortality in hospitalised patients ..... 23
- Yu.M. Stepanov, V.I. Didenko, I.A. Klenina,  
O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko  
Metabolic abnormalities in patients  
with non-alcoholic fatty liver disease  
with immune response to SARS-CoV-2 ..... 30
- Ye.S. Sirchak, M.T. Maroshan, M.A. Polyak  
Changes in zonulin levels and possibilities  
for its correction in patients  
with liver cirrhosis and hepatic  
encephalopathy after COVID-19 ..... 36
- O.P. Faiura, S.Y. Tolopko, M.O. Abrahamovych,  
M.R. Ferko, Z.O. Bilous, S.I. Guta, O.O. Abrahamovych  
Oxidative stress as one  
of the pathogenetic mechanisms  
of hepatopulmonary syndrome  
in patients with liver cirrhosis ..... 44

<i>Дідик О.К.</i> Оцінка функціонального стану мікробіоти кишечника в пацієнтів із метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу ..... 49	<i>O.K. Didyk</i> Assessment of the functional state of gut microbiota in patients with metabolic-associated fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus ..... 49
<b>Хірургічне лікування патології органів травлення</b>	<b>Surgical Treatment of Digestive Pathology</b>
<i>Шевченко Б.Ф., Бабій О.М., Пролом Н.В., Тітова М.В., Тарабаров С.О., Ущіна С.В.</i> Роль ендоскопічного ультразвукового дослідження в оцінці неспроможності фізіологічної кардії при діагностиці гриж стравохідного отвору діафрагми ..... 63	<i>B.F. Shevchenko, O.M. Babii, N.V. Prolom, M.V. Titova, S.O. Tarabarov, S.V. Ushchina</i> The role of endoscopic ultrasound in assessment of physiological cardia insufficiency during diagnosis of hiatal hernia ..... 63
<i>Бабій О.М., Шевченко Б.Ф., Милостива Д.Ф., Гайдар Ю.А., Пролом Н.В., Петішко О.П.</i> Гістологічні зміни слизової оболонки стравоходу при ахалазії ..... 70	<i>O.M. Babii, B.F. Shevchenko, D.F. Milostyva, Y.A. Gaidar, N.V. Prolom, O.P. Petishko</i> Histological changes of the esophageal mucosa in patients with achalasia ..... 70
<b>Матеріали конференції</b>	<b>Proceedings of the Conference</b>
<i>Чистик Т.</i> Комплексна профілактика НПЗП-індукованих уражень шлунково-кишкового тракту ..... 57	<i>T. Chistyk</i> Comprehensive prevention of NSAIDs-induced lesions of the gastrointestinal tract ..... 57
<i>Чистик Т.</i> Хронічні дифузні захворювання печінки: чому слід враховувати метаболізм аміаку? ..... 60	<i>T. Chistyk</i> Chronic diffuse liver diseases: why should we consider ammonia metabolism? ..... 60
<b>Клінічний випадок</b>	<b>Case Report</b>
<i>Степанов Ю.М., Будзак І.Я., Шевцова З.І., Довганюк І.Е.</i> Сучасний менеджмент пацієнтів із захворюваннями кишечника. Аналіз клінічних випадків ..... 77	<i>Yu.M. Stepanov, I.Y. Budzak, Z.I. Shevtsova, I.E. Dovganyuk</i> Modern management of patients with intestinal diseases. Analysis of clinical cases ..... 77
<b>Огляди та лекції</b>	<b>Reviews and Lectures</b>
<i>Чуклін С.М., Чуклін С.С., Посівнич М.М., Кристопчук С.А.</i> Патофізіологічні основи гепатопульмонального синдрому ..... 86	<i>S.M. Chooklin, S.S. Chuklin, M.M. Posivnych, S.A. Krystopchuk</i> Pathophysiological basis of hepatopulmonary syndrome ..... 86
<b>Історія медицини</b>	<b>History of Medicine</b>
<i>Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В.</i> Павло Бойченко: життя, віддане людям ..... 95	<i>M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov</i> Pavlo Boichenko: a life given to people ..... 95



## Досвід застосування різних схем ерадикаційної терапії інфекції *Helicobacter pylori* та їх ефективність в Україні

**Резюме. Актуальність.** Резистентність *Helicobacter pylori* (*Hp*) до антибактеріальних препаратів зростає за останні роки. Передусім це пов'язано з необґрунтованим використанням антибіотиків, як продемонструвала остання пандемія COVID-19. Вибір оптимальної схеми та тривалості лікування є актуальним питанням сьогодення. **Мета:** ретроспективне дослідження ефективності 14-денних схем ерадикації *Hp*, що використовувались протягом 2022–2023 року, і порівняння їх ефективності та безпеки з 10-денними схемами, що застосовувалися протягом 2020–2021 року в Україні. **Матеріали та методи.** Ретроспективно були проаналізовані дані 242 пацієнтів (123 чоловіки та 119 жінок) віком від 18 до 65 років з хронічним гастритом і пептичною виразкою ДПК та шлунка, асоційованими з *Hp*. Всі пацієнти були проліковані стандартними схемами згідно з рекомендаціями Маастрихтських консенсусів 5 і 6 перегляду. *Hp*-інфекція підтверджувалась швидким уреазним тестом, визначенням фекального антигену та гістологічно. **Результати.** У результаті дослідження виявлено, що 10-денні схеми потрійної терапії мали ефективність на рівні 80–81 %. Ефективність 14-денної потрійної терапії з езомепразолом та лансопразолом була вірогідно вищою порівняно з 10-денною схемою — 85 та 86 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Проте частота побічних дій була більшою при 14-денній терапії. 10-денна потрійна схема з левофлораксацином порівняно з 10-денною стандартною потрійною терапією мала найменшу ефективність — 78 %. Проте при збільшенні тривалості терапії з левофлораксацином до 14 днів ефективність її досягала рівня ефективності 14-денної потрійної терапії — 85 %. Найвищу ефективність продемонструвала 10-денна та 14-денна терапія з фуразолідонем, який додавався до амоксициліну та левофлораксацину: 95 і 97,8 % відповідно. **Висновки.** Ефективність схем з кларитроміцином в Україні залишається високою. Прийом препаратів протягом 14 днів збільшує відсоток ерадикації *Hp* та частоту небажаних ефектів. Додавання фуразолідону до левофлораксацину та амоксициліну збільшує успішність ерадикації *Hp*. **Ключові слова:** ерадикація; *Helicobacter pylori*; резистентність; фуразолідон

### Вступ

*Helicobacter pylori* (*Hp*) — це грамнегативна бактерія, яка є однією з основних причин хронічного антрального гастриту, пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК). *Hp* згідно з визначенням Міжнародного агентства з дослідження раку є канцерогеном I класу, становлячи основну частку серед усіх причин аденокарциноми та MALT-лімфоми шлунка [1–3]. Попри те, що поширеність *Hp*-інфекції починаючи з 2011 і до 2022 року суттєво знизилась у всьому світі, питома вага хронічного *Hp*-асоційованого гастриту в Україні залишається високою (23,3 %) [4, 5]. Серед причин значної

поширеності *Hp* в Україні є проблема несвоечасної діагностики *Hp*-інфекції, а також неправильний вибір оптимальної схеми лікування та резистентність самої бактерії до антибіотиків.

Згідно з останніми рекомендаціями Маастрихт-6, виділяють чотири лінії ерадикації *Hp*: потрійна терапія з кларитроміцином, амоксициліном або метронідазолом, квадротерапія з вісмутом, терапія з левофлораксацином та схема порятунку із застосуванням рифабутину [6]. Вибір початкового лікування залежить від резистентності *Hp* до кларитроміцину. На сьогодні поширеність резистентності *Hp* до кларитроміцину в країнах Європи

становить понад 15 % [7]. Схожа ситуація спостерігається з резистентністю *Hp* і до інших антибіотиків, зокрема до метронідазолу та левофлораксацину. Так, резистентність до метронідазолу на 2016 рік становила 23–56 %, а до левофлораксацину — понад 15 % [7, 8]. Окремою проблемою також є одночасна мультирезистентність *Hp* до кларитроміцину і метронідазолу, глобальна поширеність якої становить 10–19 % [5, 9]. До факторів, що впливають на резистентність *Hp* до антибіотиків, відносять безконтрольне та нераціональне використання антибактеріальних препаратів, а також вірулентність бактерії. Так, було виявлено, що первинна резистентність до кларитроміцину виявлялася частіше у пацієнтів зі штамми цитотоксину, гена А (*CagA*), цитотоксину А (*VacA*) [10, 11]. Консенсус Маастрихт-5 засвідчив, що при обранні схеми першої лінії ерадикаційної терапії факт вживання будь-якого антибіотика в минулому у *Hp*-позитивного пацієнта має трактуватися як резистентність до цього препарату [12]. Пандемія COVID-19, особливо в перший рік її поширення світом взагалі та Україною зокрема, призвела до того, що масове і недостатньо обґрунтоване призначення азитроміцину і фторхінолонів могло суттєво змінити локальну резистентність до макролідів і левофлораксацину в Україні [13].

На сьогодні ми маємо обмежені дані щодо популярності кларитроміцин-резистентності в Україні, а досліджені протягом минулого десятиріччя схеми ерадикації в Україні цілком могли змінити свою ефективність [11, 14, 15]. До того ж новий консенсус Маастрихт-6 закріпив рекомендований курс ерадикації тривалістю 14 днів, а на практиці в Україні до того часу перевага віддавалася 10-денним схемам. Тому питання щодо оптимальної стартової схеми ерадикації *Hp* в Україні залишається досі не вирішеним. Це створює певні проблеми у виборі правильної схеми лікування, що, у свою чергу, призводить до зниження ефективності ерадикації *Hp* та прогресування хронічного гастриту.

**Мета:** ретроспективне дослідження ефективності та безпечності 14-денних схем ерадикації *Hp*, що використовувались протягом 2022–2023 років, порівняно з 10-денними схемами, що застосовувалися протягом 2020–2021 років в Україні.

## Матеріали та методи

Роботу виконано на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця з 2020 по 2023 рік. Протокол дослідження відповідав етичним вимогам Гельсінської декларації 1975 р. Усі особисті дані анонімізовано. Нами були отримані та ретроспективно проаналізовані дані 242 пацієнтів (123 чоловіки та 119 жінок) віком від 18 до 65 років. Основними критеріями включення у дослідження були пацієнти з хронічним гастритом (OLGA 0–2, OLGIM 0–1), неускладненою пептичною виразкою ДПК та шлунка, асоційованими з *Hp*. Діагнози «хронічний гастрит» та «пептична виразка» встановлювалися за даними езофагогастроуденоскопії ендоскопічною системою Olympus Evis X1 CV-1500, відеогастроскопом Olympus GIF-EZ 1500 з високою роздільною здатністю, хромоендоскопією і режимом NBI (narrow-band imaging). Кожна езофагогастроуде-

носкопія включала взяття біопсії і дослідження згідно із Сіднейським протоколом і оцінкою за системою OLGA, OLGIM. Дослідження *Hp* залежно від клінічних завдань (первинна діагностика чи оцінка успіху ерадикації) проводилось при гістологічному дослідженні шлункових біоптатів шляхом визначення фекального антигену або із застосуванням швидкого уреазного тесту. Тестування на *Hp* було проведене пацієнтам з неускладненою пептичною виразкою ДПК або шлунка в стадії загострення або тим, які мали виразку в анамнезі, пацієнтам з недослідженою диспепсією, пацієнтам, які приймають тривалий час анальгетики та аспірин, пацієнтам, в анамнезі життя яких були випадки раку шлунка. Як маркер контролю за лікуванням визначався фекальний антиген або проводився швидкий уреазний тест через 1 місяць після закінчення прийому антибіотиків і щонайменше через 2 тижні після прийому інгібіторів протонної помпи.

Лікування пацієнтів проводилося згідно з Маастрихтським консенсусом 5 і 6 перегляду. Тривалість лікування в одних пацієнтів становила 10 днів (2020–2021 рік), в інших — 14 днів (2022–2023 рік). 10-денна потрійна терапія з кларитроміцином, амоксициліном та езомепразолом була використана у 45 пацієнтів (20 жінок і 25 чоловіків) та з лансопразолом — у 43 пацієнтів (19 жінок і 24 чоловіки). 10-денна терапія з левофлораксацином, амоксициліном, езомепразолом використана у 33 пацієнтів (16 жінок і 17 чоловіків). 22 пацієнти (10 жінок і 12 чоловіків) разом з 10-денною терапією з левофлораксацином також приймали фуразолідон. 14-денна стандартна потрійна терапія з езомепразолом була проведена у 35 пацієнтів (20 жінок і 15 чоловіків), з лансопразолом — у 37 пацієнтів (20 жінок і 17 чоловіків). 10 пацієнтів (4 жінки та 6 чоловіків) приймали потрійну терапію з левофлораксацином протягом 14 днів. 17 пацієнтів (10 жінок і 7 чоловіків) приймали 14-денну терапію з левофлораксацином, амоксициліном, езомепразолом і фуразолідоном. Дозування основних препаратів було таким: езомепразол 40 мг (2 рази на день), лансопразол 30 мг (2 рази на день), кларитроміцин 500 мг (2 рази на день), амоксицилін 1000 мг (2 рази на день), левофлораксацин 250 мг (2 рази на день), фуразолідон 100 мг (3 рази на день). Кратність прийому препаратів відповідала Маастрихтським рекомендаціям. У 2020–2021 роках у всіх схемах лікування був використаний пробіотик на основі штаму *B. clausii*. У всіх випадках 14-денних схем додатково приймався комбінований пробіотик, що містив комбінацію штамів: *S. boullardii*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*.

Статистичну обробку результатів було виконано за допомогою Microsoft Office 2016, комп'ютерної програми MedStat, версія 5.2 (НМУ ім. О.О. Богомольця, Київ). Для визначення характеру розподілу отриманих даних використовували метод Шапіро — Уїлка. Для порівняння показників, які не виявили відмінностей розподілу значень від нормального, використовувався *t*-критерій Стьюдента для незалежних вибірок. Для показників, які відрізнялися від нормального розподілу, використовували непараметричний критерій Вілкоксона (*W*). Кількісні змінні описували медіаною (*Me*), 25 і 75 процентилями (*Q1*; *Q3*). Відмінності між групами вважалися вірогідно значимими при досягненні значення  $p < 0,05$ .



## Результати

Схеми лікування та їх тривалість, а також розподіл пацієнтів за кількістю та статтю в обох групах наведені у табл. 1.

Ефективність різних схем лікування *Нр* залежно від тривалості курсу наведена у табл. 2.

При порівняльній характеристиці схем лікування було виявлено, що ефективність 10-денної стандартної потрійної терапії як з езомепразолом, так і з лансопразолом суттєво не відрізнялася. Але при порівнянні 10-денного курсу з 14-денним курсом стандартної потрійної терапії були виявлені вірогідні відмінності ( $p < 0,001$ ). Найнижча ефективність порівняно з іншими 10-денними схемами відмічалася у пацієнтів, які приймали левофлораксацин. Проте при збільшенні тривалості лікування цією схемою до 14 днів ефективність її підвищилася і була вірогідно вища порівняно з 10-денним курсом лікування ( $p < 0,001$ ). У результаті порівняння також було виявлено, що найбільш ефективною схемою лікування була лінія з додаванням фуразолідону до левофлораксацину. Крім цього, при збільшенні тривалості

лікування цією схемою з 10 до 14 днів успішна ерадикація досягалася у 97,8 (95; 99) пацієнтів ( $p < 0,001$ ).

Частота небажаних ефектів, що виникали в ході лікування, наведена у табл. 3.

У ході нашого спостереження було виявлено, що на фоні прийому ерадикаційних схем лікування *Нр* у пацієнтів відмічалися різні побічні дії. Серед найбільш частих були симптоми з боку ШКТ, а саме: нудота, металевий або гіркий присмак у роті, діарея, блювання (схеми з фуразолідоном) та кандидоз. Частота розвитку небажаних реакцій у пацієнтів, що лікували *Нр*, залежала від схеми лікування та тривалості прийому препаратів. Схеми, тривалість яких була 14 днів, асоціювалися з більш частим розвитком побічних ефектів, ніж 10-денні ( $p < 0,001$ ). У всіх пацієнтів, які приймали схеми з фуразолідоном як 10, так і 14 днів, виникали декілька небажаних ефектів одночасно, серед яких найчастіше були нудота, блювання та гіркота у роті. Іноді це ставало приводом скоротити 14-денну схему лікування до 10 днів, тому в нашому аналізі більшою була загальна кількість пацієнтів, що лікувалися 10-денною схемою.

Таблиця 1 — Схеми лікування, їх тривалість та розподіл пацієнтів за кількістю і статтю

Схема лікування	Тривалість та кількість пацієнтів (n = 242)	
	10 днів	14 днів
К+А+Е	45 пацієнтів (20 жінок і 25 чоловіків)*	35 пацієнтів (20 жінок і 15 чоловіків)*
К+А+Л	43 пацієнти (19 жінок і 24 чоловіки)*	37 пацієнтів (20 жінок і 17 чоловіків)*
Л+А+Е	33 пацієнти (16 жінок і 17 чоловіків)*	10 пацієнтів (4 жінки і 6 чоловіків)*
Л+А+Ф+Е	22 пацієнти (10 жінок і 12 чоловіків)*	17 пацієнтів (8 жінок і 9 чоловіків)*

Примітки: \* —  $p > 0,05$ , різниця між 10-денними і 14-денними курсами; К — кларитроміцин; А — амоксицилін; Л — левофлораксацин; Ф — фуразолідон; Е — езомепразол; Л — лансопразол.

Таблиця 2 — Порівняльна характеристика ефективності різних схем лікування *Нр* залежно від тривалості курсу, Me (Q1; Q3)

Схема лікування	Тривалість та ефективність (%)	
	10 днів	14 днів
К+А+Е	80 (77; 84)*	85 (81; 87)*
К+А+Л	81 (78; 83)*	86 (84; 87)*
Л+А+Е	78 (74; 80)*	85 (84; 86)*
Л+А+Ф+Е	95 (93; 97)*	97,8 (95; 99)*

Примітки: \* —  $p < 0,001$ , різниця між 10-денними і 14-денними курсами; К — кларитроміцин; А — амоксицилін; Л — левофлораксацин; Ф — фуразолідон; Е — езомепразол; Л — лансопразол.

Таблиця 3 — Порівняльна характеристика частоти побічних ефектів, %

Побічні дії	Схеми лікування та тривалість							
	К+А+Е		К+А+Л		Л+А+Е		Л+А+Ф+Е	
	10 днів	14 днів	10 днів	14 днів	10 днів	14 днів	10 днів	14 днів
Нудота	33,3	28,5	31	40,5*	15,2	20	81,9**	90,0**
Блювання	6,7	5,7	4,6	13,5*	9,0	—	50,0**	55,0**
Болі у животі	—	6,1	—	5,5	—	20,0	—	—
Діарея (понад 3 рази на добу)	8,8	14,2*	7,5	10,8*	60,6	60,0	35,0**	30,0**
Металевий (гіркий) присмак у роті	44,4	34,2	46,5	27,0	—	—	40,0**	60,0**
Кандидоз ротової порожнини або урогенітальний	4,5	8,5*	3,2	2,7	15,2	—	—	—
Алергічні прояви	2,3	2,8	—	—	—	—	—	—

Примітки: \* —  $p < 0,001$ , різниця між 10-денними і 14-денними курсами; \*\* — наявність в одного пацієнта кількох симптомів; К — кларитроміцин; А — амоксицилін; Л — левофлораксацин; Ф — фуразолідон; Е — езомепразол; Л — лансопразол.

## Обговорення

У ході нашого ретроспективного аналізу було виявлено, що більшість схем, які використовувалися для лікування *Hp*, мали високу ефективність. Попри те, що останнім часом резистентність до кларитроміцину зростає, ефективність схем на основі кларитроміцину в Україні залишається на високому рівні. Однак пандемія коронавірусної інфекції та нерациональне використання при ній макролідів (азитроміцину) та фторхінолонів (левофлоксацину) вносить свої корективи. Цілком можна припустити, що особливо необгрунтований прийом азитроміцину вплинув на крос-резистентність до інших макролідів (кларитроміцину). Так, згідно з даними рандомізованого клінічного дослідження, пацієнти, які в минулому мали COVID-19, мали резистентність до кларитроміцину і левофлоксацину на рівні 64 і 74 % відповідно [16]. Тому якщо колись молекулярне та генетичне тестування щодо резистентності *Hp* до антибіотиків використовувалося після неефективності другої лінії терапії, то згідно з Маастрихтом-6 ці тести виходять на перший план [17]. У ході дослідження було виявлено, що ефективність 10-денної та 14-денної ерадикаційної терапії за період 2020–2021 та 2022–2023 роки залишається відносно незмінною. Всупереч пандемії COVID-19 в Україні і широкому використанню макролідів та фторхінолонів ефективність 14-денних схем з кларитроміцином залишається достатньою.

Нами також було виявлено, що 10-денна схема з левофлоксацином мала нижчу ефективність порівняно зі схемами з кларитроміцином. Лише пролонгування прийому левофлоксацину до 14 днів призводило до порівнянної ефективності зі схемами з кларитроміцином. Також у результаті дослідження виявлено, що схеми з 14-денним прийомом антибіотиків асоціювалися з високою частотою розвитку побічних дій, що додатково впливало на загальний комплаєнс. Певну надію на зрештою ефективну ерадикацію *Hp* вселяє додавання до стандартних схем фуразолідону [18]. Згідно з результатами досліджень у світі, ефективність квадротерапії з фуразолідоном в ерадикації *Hp* досягається в 93 та 95 % випадків [19, 20]. Наше дослідження ці дані підтверджує. Проте серед недоліків схеми лікування з фуразолідоном є більша частота розвитку побічних дій, а саме нудоти та блювання. У більшості пацієнтів, що приймали фуразолідон, виникали одночасно декілька побічних дій. Незважаючи на це, користь схем лікування з фуразолідоном переважає їх ризики, особливо у випадку їх застосування як другої чи третьої лінії лікування, коли дуже хочеться досягти успіху. Тому ця схема є одним з оптимальних рішень при високій резистентності *Hp* до кларитроміцину, левофлоксацину та метронідазолу. Однак через те, що в нашому дослідженні було проаналізовано малу кількість пацієнтів, що приймали фуразолідон, остаточні висновки робити зарано. Також у нас наразі недостатньо даних, щоб дійти висновків про ефективність схем з вісмутом і тетрацикліном, оскільки незручність форм випуску останнього і необхідність прийому тетрацикліну по 5 таблеток (100 мг) 4 рази на добу значно обмежує частоту використання цієї схеми. Також під питанням у цій схемі є використання метронідазолу, резистент-

ність до якого очікується високою. І в перспективі ми запланували дослідити ефективність схем зі зниженою дозою тетрацикліну до 300 мг 4 рази на добу і заміною в них метронідазолу на фуразолідон. Наявні обмежені дані вказують, що в Україні саме ця схема частіше застосовувалася як третя лінія лікування і «терапія порятунку».

Серед потенційних питань, які залишаються без відповіді, є питання впливу пандемії COVID-19 на резистентність до основних препаратів, що застосовуються для лікування *Hp* в Україні. Нове ретроспективне дослідження із залученням лише пацієнтів, які мали COVID-19 в анамнезі та лікувалися макролідами або фторхінолонами, дозволить з'ясувати це питання.

## Висновки

1. Ефективність ерадикації схемами з кларитроміцином в Україні залишається на рівні 85 та 86 % залежно від препаратів групи інгібіторів протонної помпи.
2. Прийом препаратів протягом 14 днів збільшує ефективність ерадикаційної терапії та повинен використовуватися в Україні навіть попри збільшення ризику розвитку побічних дій.
3. Додавання фуразолідону до 14-денних схем з левофлоксацином і амоксициліном збільшує успішність ерадикації *Hp*.

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

**Інформація про фінансування.** Не заявлено.

**Внесок авторів.** Чернявський В.В. — концепція і дизайн дослідження; збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; редагування тексту; Павловський Л.Л., Решотько Д.О. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту.

## Список літератури

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Dikshit R., Eser S., et al. *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.*
2. Plummer M., Franceschi S., Vignat J., Forman D., De Martel C. *Global burden of gastric cancer attributable to Helicobacter pylori. Int J Cancer. 2015. 136. 487-490. doi: 10.1002/ijc.28999.*
3. Sala A. *Gastric MALT lymphoma and Helicobacter pylori. Med Clin (Barc). 2019 Jan 18. 152(2). 65-71. doi: 10.1016/j.medcli.2018.09.006.*
4. Osyodlo G., Kotyk Y., Kalashnikov M., Osyodlo V. *Prevalence, clinical course and treatment of chronic gastritis at the present stage. Gastroenterology. 2021. 55(2). 74-80. DOI: https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.2.2021.233627.*
5. Savoldi A., Carrara E., Graham D.Y., Conti M., Tacconelli E. *Prevalence of antibiotic resistance in Helicobacter pylori: A systematic review and meta-analysis in World Health Organization Regions. Gastroenterology. 2018. 155. 1372-1382. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.007.*
6. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T. et al. *Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. Gut. 2022. 71. 1724-1762. doi:10.1136/gutjnl-2022-327745.*
7. Megraud F., Bruyndonckx R., Coenen S. et al. *Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe in 2018 and its relationship*



to antibiotic consumption in the community. *Gut*. 2021 Oct. 70(10). 1815-1822. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324032.

8. Boyanova L., Hadzhiyski P., Gergova R., Markovska R. Evolution of *Helicobacter pylori* Resistance to Antibiotics: A Topic of Increasing Concern Antibiotics (Basel). 2023. 12(2). 332. DOI: 10.3390/antibiotics12020332.

9. Ioana Dascălu R., Bolocan A., Dan Nicolae Păduaru Alexandru Constantinescu et al. Multidrug resistance in *Helicobacter pylori* infection. *Front Microbiol*. 27 February 2023 Sec. Antimicrobials, Resistance and Chemotherapy. Vol. 14. 2023. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1128497>.

10. Karbalaee M., Talebi Bezhmin Abadi A., Keikha M. Clinical relevance of the *cagA* and *vacA sImI* status and antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2022. 22. 573. DOI: 10.1186/s12879-022-07546-5.

11. Nikulina L., Solovyova G., Svintsitskiy I., Koliada A., Kovalova A. Relationship of *Helicobacter pylori* Cag A and Vac A status to morphological changes of gastric mucosa and primary clarithromycin resistance rate in patients with chronic gastritis a cross-sectional study. *Wiad Lek*. 2023. 76(4). 709-714. DOI: 10.36740/WLek202304103.

12. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017. 66(1). 6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.

13. Bradley J. Langford, Jean-Paul R. Soucy, Valerie Leung et al. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2023. 29(3). 302-309. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.12.006.

14. Вдовиченко В.І., Бодревич Б.Б., Демидова А.Л. Регіональна та індивідуальна резистентність штамів *Helicobacter pylori*

до антибіотиків у Львівській області: стан і перспективи. *Крим. тер. журн*. 2010. Т. 2. № 2. С. 69-73.

15. Вдовиченко В.І., Демидова А.Л. Динаміка резистентності штамів *Helicobacter pylori* до антибіотиків та ефективність лікування виразкової хвороби дванадцятипалої кишки. *Сучасна гастроентерол*. 2006. № 4. С. 55-59.

16. Kamal A., Mohamed Ghazy R., Sherief D., Ismail A., Walid Ismail Ellakany. *Helicobacter pylori* eradication rates using clarithromycin and levofloxacin-based regimens in patients with previous COVID-19 treatment: a randomized clinical trial. *BMC Infect Dis*. 2023. 23. 36. DOI: 10.1186/s12879-023-07993-8.

17. Graham D.Y., Moss S.F. Antimicrobial susceptibility testing for *Helicobacter pylori* is now widely available: when, how, why. *Am J Gastroenterol*. 2022. 117. 524-8.

18. Resina E., Javier P. Gisbert. Rescue Therapy with Furazolidone in Patients with at Least Five Eradication Treatment Failures and Multi-Resistant *H. pylori* infection. *Antibiotics*. 2021. 10(9). 1028. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091028>.

19. Zhuge L., Wang Y., Wu S., Zhao R.L., Li Z., Xie Y. Furazolidone treatment for *Helicobacter Pylori* infection: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2018. 23. e12468. DOI: 10.1111/hel.12468.

20. Song C., Qian X., Zhu Y., et al. Effectiveness and safety of furazolidone-containing quadruple regimens in patients with *Helicobacter pylori* infection in real-world practice. *Helicobacter*. 2019. 24. e12591. DOI: 10.1111/hel.12591.

Отримано/Received 08.02.2024

Рецензовано/Revised 19.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 01.03.2024 ■

#### Information about authors

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

Leonid Pavlovskiy, PhD, Assistant at the Department of Internal Medicine № 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Leonya545@gmail.com; phone: +380 (50) 216-02-71; <https://orcid.org/0000-0001-7121-5867>

Dmytro Reshotko, PhD, Department of Internal Medicine № 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ordinator2010@gmail.com; <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.** Not stated.

**Authors' contribution.** Chernyavskiy V.V. — the concept and design of the study, collection and processing of materials, analysis of the received data, writing the text, text editing; Pavlovskiy L.L., Reshotko D.O. — collection and processing of materials, analysis of the received data, writing the text.

V.V. Chernyavskiy, L.L. Pavlovskiy, D.O. Reshotko  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Experience of using different schemes of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection and their effectiveness in Ukraine

**Abstract. Background.** The resistance of *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) to antibacterial drugs has increased in recent years. This is primarily due to the unwarranted use of antibiotics, as demonstrated by the recent COVID-19 pandemic. The choice of the optimal regimen and duration of treatment are current issues today. The aim: retrospective study on the effectiveness of 14-day *H.pylori* eradication regimens used in 2022–2023 and comparison of their effectiveness and safety with those of 10-day regimens used in 2020–2021 in Ukraine. **Materials and methods.** The data of 242 patients (123 men and 119 women) aged 18 to 65 years with chronic gastritis, peptic ulcer of the duodenum and stomach associated with *H.pylori* were analyzed retrospectively. All patients were treated with standard regimens according to the Maastricht V and VI Consensus. *H.pylori* infection was confirmed by a rapid urease test, determination of fecal antigen and histologically. **Results.** As a result of the study, it was found that 10-day regimens with triple therapy had an efficien-

cy of 80–81 %. The effectiveness of a 14-day triple therapy with esomeprazole and lansoprazole was significantly higher compared to a 10-day regimen, 85 and 86 %, respectively ( $p < 0.05$ ). However, the frequency of side effects was higher with a 14-day therapy. A 10-day triple regimen with levofloxacin compared to a standard 10-day triple therapy had the lowest efficacy of 78 %. But when levofloxacin therapy was increased to 14 days, its effectiveness became comparable to that of a 14-day triple therapy, 85 %. The highest efficiency was demonstrated by a 10-day and 14-day therapy with furazolidone, which was added to amoxicillin and levofloxacin: 95 and 97.8%, respectively. **Conclusions.** The effectiveness of schemes with clarithromycin in Ukraine remains high. Taking drugs for 14 days increases the percentage of *H.pylori* eradication and the frequency of unwanted effects. Addition of furazolidone to levofloxacin and amoxicillin increases the rate of successful *H.pylori* eradication.

**Keywords:** eradication; *Helicobacter pylori*; resistance; furazolidone

УДК 616.3+616-056.52+616-037

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.1.2024.580>

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

## Предиктори вісцерального ожиріння в пацієнтів з патологією шлунково-кишкового тракту

**Резюме. Актуальність.** В Україні однією з найважливіших проблем сімейної медицини залишається метаболічний синдром, що сприяє зростанню поширеності хвороб органів травлення. Серед компонентів метаболічного синдрому найбільш прогностично несприятливим дослідники вважають вісцеральне ожиріння. **Мета:** оптимізація діагностичних підходів до формування групи ризику виявлення вісцерального ожиріння в гастроентерологічних хворих. **Матеріали та методи.** Обстежено 80 пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, серед яких було 56 чоловіків (70,0 %) і 24 жінки (30,0 %). Вік хворих становив від 18 до 66 років, середній вік —  $(39,04 \pm 1,03)$  року. Для діагностики структури тіла використовували ваги — аналізатори складу тіла TANITA MC-780MA (Японія). У всіх хворих у сироватці крові визначали рівні глюкози, інсуліну, лептину, загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), а також розраховували холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), коефіцієнт атерогенності (КА) та коефіцієнт інсулінорезистентності (НОМА-ІР). **Результати.** У гастроентерологічних пацієнтів, які мали вісцеральне ожиріння, встановлені більш виражені зміни ліпідного й вуглеводного обміну, що характеризувалися зниженням вмісту ХС ЛПВЩ на 16,3 % ( $p < 0,05$ ), підвищенням ТГ на 41,9 % ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПДНЩ — на 41,7 % ( $p < 0,01$ ), КА — на 41,6 % ( $p < 0,01$ ), значення НОМА-ІР — на 28,0 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з хворими, у яких вісцеральне ожиріння було відсутнє. За результатами кореляційного аналізу встановлені функціональні зв'язки між кількістю вісцерального жиру і рівнем лептину ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,0008$ ), інсуліну ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,001$ ), індексом НОМА-ІР ( $r = 0,48$ ;  $p = 0,00001$ ), ТГ ( $r = 0,452$ ;  $p = 0,017$ ), ХС ЛПНЩ ( $r = 0,383$ ;  $p = 0,016$ ), КА ( $r = 0,566$ ;  $p < 0,001$ ), індексом ТГ/глюкоза ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,0181$ ), ХС ЛПВЩ ( $r = -0,448$ ;  $p = 0,004$ ). Визначені предиктори розвитку вісцерального ожиріння: коефіцієнт тригліцериди/ліпопротеїди високої щільності (співвідношення шансів (OR) 1,32;  $p = 0,0001$ ), коефіцієнт тригліцериди/глюкоза (OR 1,17;  $p = 0,0014$ ), рівень НОМА-ІР (OR 1,26;  $p = 0,0013$ ), коефіцієнт атерогенності (OR 1,13;  $p = 0,0001$ ), коефіцієнт лептин/тригліцериди (OR 1,35;  $p = 0,0014$ ). **Висновки.** Формування групи ризику щодо розвитку вісцерального ожиріння за допомогою визначених діагностичних критеріїв дозволить уже на первинній ланці надання медичної допомоги персоналізувати тактику ведення гастроентерологічних хворих.

**Ключові слова:** захворювання органів травлення; вісцеральне ожиріння; діагностичні критерії; ліпідний і вуглеводний обмін; лептин

### Вступ

Серед добре відомих факторів, що сприяють зростанню поширеності хвороб органів травлення, особливе місце посідає збільшення кількості осіб з надлишковою масою тіла й ожирінням [1, 2]. Водночас однією з найважливіших проблем внутрішньої та сімейної медицини на сьогодні є метаболічний синдром, серед компонентів якого найбільш прогностично несприятливим чинником дослідники вважають саме вісцеральне ожиріння [3–5].

Основними чинниками, що призводять до ожиріння, науковці вважають: аномальний тип харчової поведінки через дисбаланс шлунково-кишкових гормонів, які регулюють харчову поведінку; часті стреси; звичку заїдання стресових ситуацій; надлишок надходження в печінку вільних жирних кислот через вживання фаст-фудів і консервів; незадовільний функціональний стан печінки й підшлункової залози; порушений стан кишкової мікрофлори [6–8].

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Мосійчук Лідія Миколаївна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: [lidiya.gastro@gmail.com](mailto:lidiya.gastro@gmail.com); тел.: +380(50)5751792, +380(56)7564440  
For correspondence: Lidia Mosiychuk, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of Gastrointestinal and Duodenal Diseases, Dietetics and Medical Nutrition, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: [lidiya.gastro@gmail.com](mailto:lidiya.gastro@gmail.com); phone: +380(50)5751792, +380(56)7564440

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

Відомо, що вісцеральна жирова тканина є гормонально активним компонентом загального жиру тіла, який має унікальні біохімічні характеристики, що впливають на низку нормальних і патологічних процесів в організмі людини [9]. Вісцеральне ожиріння супроводжується надлишковою продукцією глюкагону, гіперсекрецією гормонів, що відповідають за харчову поведінку, зниженою продукцією оксиду азоту, зміною ліпідного спектра, що призводить до порушення моторики шлунково-кишкового тракту, розвитку атеросклерозу, цукрового діабету, збільшення ризику виникнення онкології товстого кишечника [10, 11]. Тому останніми роками багато уваги приділяється вивченню факторів ризику розвитку і діагностиці вісцерального ожиріння з огляду на його суттєву небезпеку через те, що воно за досить короткий час може викликати цілу низку патологічних процесів, станів і захворювань [12–14].

Для оцінки жировідкладення запропоновані ваго-ростові індекси, під якими розуміють різні співвідношення антропометричних ознак. Найбільшою популярністю користуються індекс маси тіла та відношення об'єму талії до об'єму стегон, що характеризує тип розподілу жирової тканини [15]. Проведені дослідження показали, що відхилення цих показників від нормальних значень пов'язане зі збільшенням ризику захворюваності та смерті [16, 17], але на індивідуальному рівні ці індекси не завжди відображають ступінь жировідкладення. Суттєві зміни можуть відбуватися також за рахунок збільшення гідратації або збільшення м'язової маси. Використання індексу маси тіла в діагностиці ожиріння та інших порушень трофічного статусу має низьку діагностичну чутливість [18].

Завдяки впровадженню інформаційних технологій у практичну охорону здоров'я більш об'єктивну кількісну оцінку організму можуть надати біофізичні методи вивчення складу тіла, а саме біоімпедансний аналіз — контактний метод вимірювання електричної провідності біологічних тканин, що дає можливість оцінити широкий спектр фізіологічних параметрів організму [19, 20]. Проте проведення біоімпедансного аналізу складу тіла можливе за умов наявності необхідного обладнання й досвідчених фахівців для інтерпретації результатів, зокрема в установах, що надають високоспеціалізовану допомогу населенню України. У зв'язку з цим актуальним завданням сучасної гастроентерології залишається визначення предикторів розвитку вісцерального ожиріння за даними лабораторних досліджень у пацієнтів з патологією шлунково-кишкового тракту.

**Мета дослідження:** оптимізація діагностичних підходів до формування групи ризику виявлення вісцерального ожиріння в гастроентерологічних хворих.

## Матеріали та методи

У відділенні захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» обстежено 80 пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту віком від 18 до 66 років, середній вік становив  $(39,04 \pm 1,03)$  року. Серед обстежених було 56 чоловіків (70,0 %) і 24 жінки (30,0 %). За нозологічними

формами хворі були розподілені таким чином: 17 (21,2 %) випадків становили захворювання верхнього відділу шлунково-кишкового тракту (гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) і хронічний гастрит), 11 (13,8 %) — захворювання печінки, 6 (7,5 %) — патологія кишечника. Сорок шість (57,5 %) пацієнтів мали поєднану гастроентерологічну патологію: ГЕРХ та ожиріння — 42 (52,5 %) випадки, неалкогольна жирова хвороба печінки та хронічний гастрит — 4 (5,0 %) випадки.

Дослідження виконували з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи здійснення наукових медичних досліджень за участю людини та за погодженням локальної комісії з питань медичної та біологічної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Для діагностики кількості вісцерального жиру використовували біоімпедансний аналіз, за результатами якого вісцеральне ожиріння встановлювали, якщо показник перевищував 13 ум.од. Біоімпедансний аналіз проводили, використовуючи ваги — аналізатори складу тіла TANITA MC-780MA (Японія).

У всіх хворих у сироватці крові визначали вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) з використанням наборів реактивів Cormay (Польща) за допомогою біохімічного аналізатора Stat Fax 4500 (Awareness Technology, США). За формулою W.T. Friedewald і співавторів розраховували холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) і коефіцієнт атерогенності (КА). Імуноферментний аналіз виконували за допомогою аналізатора Stat Fax 303 Plus (США). Рівень інсуліну визначали тест-системами фірми Monobind Inc. (США), вміст лептину — наборами реактивів фірми LDN LaborDiagnostika (Німеччина). Оцінку інсулінорезистентності проводили за допомогою індексу НОМА-IR. Контрольну групу для оцінки результатів лабораторних досліджень становили 16 практично здорових осіб.

Статистичну обробку результатів дослідження виконували за допомогою пакета прикладних програм Statistica 10. Кількісні дані подані у вигляді медіани (Me), нижнього і верхнього кuartилів (Q1; Q3). Вірогідність відмінностей між кількісними величинами оцінювали за допомогою непараметричного методу (U-критерій Вілкоксона). При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при рівні значущості менше за 0,05. Для оцінки ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак використовували коефіцієнт рангової кореляції P. Spearman (r). Визначення предикторів розвитку вісцерального ожиріння в пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту проводили за допомогою логістичного регресійного аналізу з оцінкою співвідношення шансів (OR). Якість прогностичних критеріїв оцінювали, виходячи зі значень площі під ROC-кривою (AUC) і рівня статистичної значущості (p). Також розраховували порогове значення, чутливість і специфічність діагностичного критерію.



**Таблиця 1 — Показники ліпідного обміну в сироватці крові гастроентерологічних пацієнтів з урахуванням кількості вісцерального жиру, Me (Q1; Q3)**

Показник	Контрольна група (n = 16)	Гастроентерологічні пацієнти	
		без вісцерального ожиріння (n = 49)	з вісцеральним ожирінням (n = 31)
ХС, ммоль/л	4,28 (4,01; 4,56)	4,64 (3,79; 5,41)	5,18 (4,30; 5,60)*
ТГ, ммоль/л	0,54 (0,50; 0,62)	1,05 (0,73; 1,4)***	1,49 (1,08; 2,03)***,**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,64 (1,43; 1,69)	1,23 (0,98; 1,35)	1,03 (0,82; 1,16)***,*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,63 (2,56; 2,97)	2,83 (2,17; 3,41)	3,09 (2,55; 3,93)
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,34 (0,17; 0,36)	0,48 (0,33; 0,64)	0,68 (0,50; 0,935)**,**
КА	1,89 (1,74; 2,61)	2,91 (1,96; 3,62)	4,12 (2,76; 4,94)**,**
ТГ/ЛПВЩ	0,34 (0,29; 0,41)	0,88 (0,58; 0,119)***	1,40 (0,96; 2,48)***,**

**Примітки:** \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  — статистично значуща різниця показників порівняно з контрольною групою; \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$  — статистично значуща різниця показників порівняно з групою хворих без вісцерального ожиріння.

## Результати

За результатами біоімпедансного аналізу складу тіла показник оцінки вісцерального жиру в обстежених пацієнтів коливався від 1 до 35 ум.од., становлячи в середньому 11 (7; 13) ум.од. У 31 (38,8 %) хворого рівень вісцерального жиру був вищий за 13 ум.од., медіанне значення становило 15 (13; 18) ум.од.

Проведені біохімічні дослідження показали, що в пацієнтів за наявності вісцерального ожиріння зміни ліпідного обміну були пов'язані з підвищенням атерогенних параметрів (ТГ, ХС ЛПДНЩ) і зниженням антиатерогенних (ХС ЛПВЩ), а також збільшенням КА порівняно з контрольною групою (табл. 1).

При зіставленні з групою гастроентерологічних хворих без вісцерального ожиріння в пацієнтів з вісцеральним ожирінням спостерігалось статистично значуще підвищення в сироватці крові рівня ТГ в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПДНЩ — в 1,4 раза ( $p < 0,01$ ) з одночасним зниженням ХС ЛПВЩ в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ). Встановлений дисбаланс атерогенних і антиатерогенних параметрів призвів до вірогідного підвищення в 1,4 раза ( $p < 0,01$ ) значення КА і в 1,6 раза ( $p < 0,01$ ) — коефіцієнта ТГ/ЛПВЩ у хворих з вісцеральним ожирінням. Отримані дані збігаються з результатами проведеного кореляційного аналізу, згідно з яким рівень вісцерального жиру у хворих з патологією шлунково-кишкового тракту асоційований зі збільшенням у сироватці крові вмісту ТГ ( $r = 0,452$ ;  $p = 0,017$ ), ХС ЛПНЩ ( $r = 0,383$ ;  $p = 0,016$ ), КА ( $r = 0,566$ ;  $p < 0,001$ ) і негативно корелював з вмістом ХС ЛПВЩ ( $r = -0,448$ ;  $p = 0,004$ ).

Також у гастроентерологічних пацієнтів встановлено підвищення індексу ТГ/глюкоза при вісцеральному ожирінні до 0,29 (0,19; 0,40), що у 2,4 раза ( $p < 0,001$ ) перевищує значення цього індексу в контрольній групі — 0,12 (0,10; 0,14) і в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) — у групі пацієнтів без вісцерального ожиріння — 0,21 (0,15; 0,31). За результатами кореляційного аналізу встановлено вірогідний прямий зв'язок між кількістю вісцерального жиру за даними біоімпедансного аналізу та індексом ТГ/глюкоза (рис. 1).

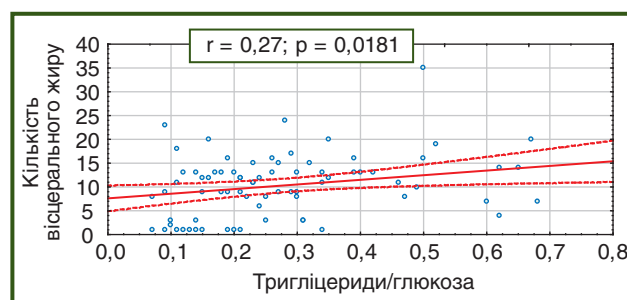
Крім того, за наявності вісцерального ожиріння в обстежених пацієнтів встановлено збільшення вмісту інсуліну в 1,6 раза ( $p = 0,01$ ) порівняно із контролем (16,7 (11,5; 38,1) мкОД/мл проти 10,8 (7,7; 13,6) мкОД/мл)

та індексу НОМА-IR в 1,4 раза ( $p = 0,006$ ) порівняно із значенням у контрольній групі (3,2 (2,7; 9,9) проти 2,2 (1,6; 2,5)) і в 1,3 раза ( $p = 0,005$ ) порівняно із хворими без вісцерального ожиріння — 2,5 (2,1; 3,5).

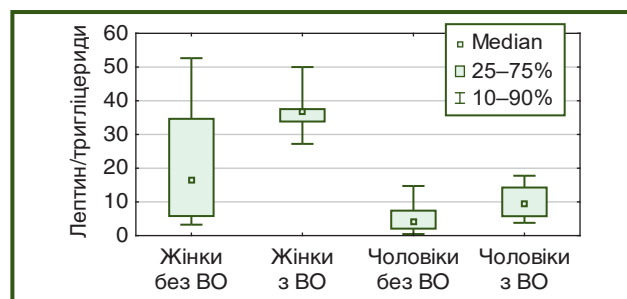
При аналізі коефіцієнта лептин/тригліцериди спостерігалось його підвищення у 2,2 раза як у чоловіків ( $p = 0,003$ ), так і в жінок ( $p = 0,044$ ) з вісцеральним ожирінням порівняно з групами чоловіків і жінок без вісцерального ожиріння (рис. 2).

За результатами кореляційного аналізу в групі як чоловіків, так і жінок встановлений функціональний зв'язок між кількістю вісцерального жиру і значеннями коефіцієнта лептин/тригліцериди (рис. 3).

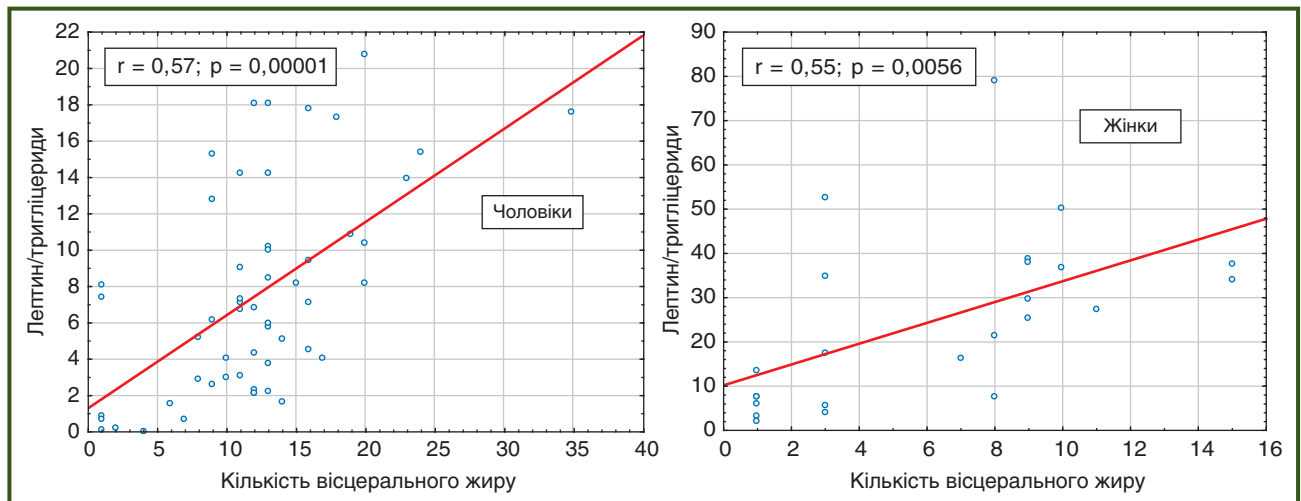
На наступному етапі роботи за допомогою логістичного регресійного аналізу проведено визначення предикторів розвитку вісцерального ожиріння в обстежених пацієнтів.



**Рисунок 1 — Кореляційний зв'язок між кількістю вісцерального жиру та індексом ТГ/глюкоза у хворих з патологією шлунково-кишкового тракту**



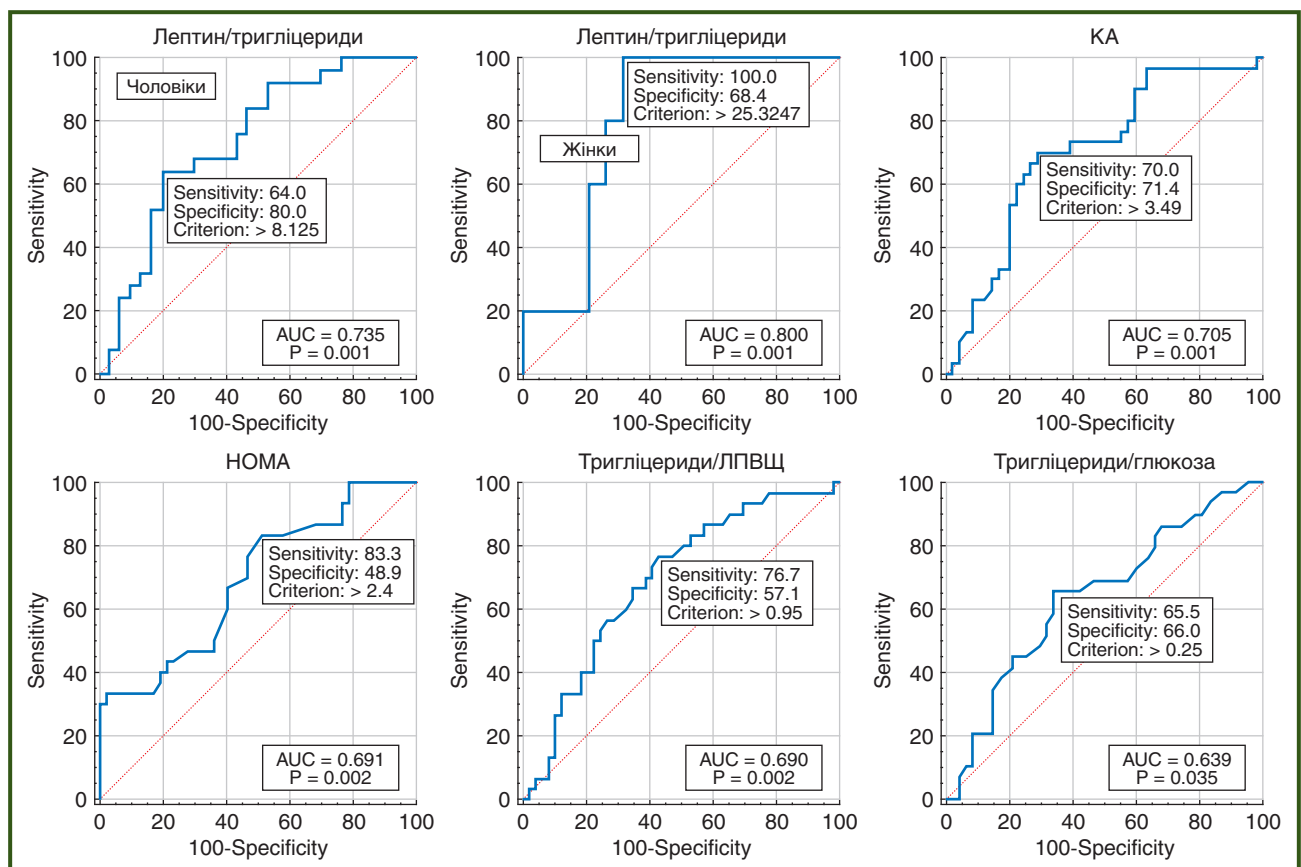
**Рисунок 2 — Значення коефіцієнта лептин/тригліцериди в обстежених хворих**



**Рисунок 3 — Кореляційний зв'язок між кількістю вісцерального жиру і значеннями коефіцієнта лептин/тригліцериди в чоловіків і жінок**

**Таблиця 2 — Значущі фактори, що асоційовані з вісцеральним ожирінням у пацієнтів з патологією шлунково-кишкового тракту**

Фактори ризику	Співвідношення шансів (OR)	95% довірчий інтервал	Рівень значущості, p
Тригліцериди/ЛПВЩ	1,32	1,17–1,50	0,0001
Тригліцериди/глюкоза	1,17	1,02–1,49	0,0014
Лептин/тригліцериди	1,35	1,13–1,63	0,0014
КА	1,13	1,08–1,18	0,0001
НОМА-IR	1,26	1,05–1,84	0,0013



**Рисунок 4 — ROC-криві рівня КА, індексу інсулінорезистентності, коефіцієнтів тригліцериди/ЛПВЩ, тригліцериди/глюкоза і лептин/тригліцериди для оцінки діагностичної моделі щодо визначення вісцерального ожиріння в пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту**

У табл. 2 наведені значущі фактори, асоційовані з вісцеральним ожирінням у гастроентерологічних хворих.

Враховуючи значення площі під ROC-кривими для таких показників, як коефіцієнт лептин/тригліцерида для чоловіків (AUC = 0,735; p = 0,001) і жінок (AUC = 0,800; p = 0,001), а також КА (AUC = 0,705; p = 0,001), можна говорити про добру якість цих діагностичних критеріїв (рис. 4).

Середню якість діагностичної моделі при оцінці вісцерального ожиріння в пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту встановлено для таких показників, як коефіцієнт тригліцерида/ліпопротеїди високої щільності (AUC = 0,690; p = 0,002), рівень НОМА-IR (AUC = 0,691; p = 0,002), коефіцієнт тригліцерида/глюкоза (AUC = 0,639; p = 0,035).

## Обговорення

Останніми роками проведено чимало досліджень, у результаті яких дійшли висновку, що ожиріння є одним з основних факторів, що погіршують перебіг хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту і гепатобіліарної системи, підвищують ризик смертності, сприяють збільшенню тривалості перебування в стаціонарі і, відповідно, витрат на охорону здоров'я України [21, 22].

Відомо, що ожиріння — це захворювання, яке виникає внаслідок хронічного енергетичного дисбалансу, гетерогенне за своєю структурою [23]. Різні форми ожиріння відрізняються відповідним внеском генетичних, гормональних, метаболічних і зовнішньосередовищних факторів [24]. На сьогодні низка науковців вважають найбільш небезпечним вісцеральне ожиріння, наявність якого обтяжує перебіг багатьох захворювань [25, 26]. У нашій роботі показано, що збільшення кількості вісцерального жиру за даними біоімпедансометрії асоціюється з порушеннями ліпідного й вуглеводного обміну, а також встановлений функціональний зв'язок вісцерального ожиріння з маркером гормональної активності печінки.

У зв'язку з отриманими в нашій роботі кореляційними зв'язками для повноцінного надання допомоги пацієнтам лікар повинен вміти виявляти хворих з ризиком вісцерального ожиріння, знати різні методи його діагностики, що має важливе значення для визначення лікувально-профілактичної тактики і поліпшення якості життя пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

За результатами ROC-аналізу, який проведений у рамках виконання даного дослідження, коефіцієнт тригліцерида/ЛПВЩ, значення якого перевищує 0,95 (чутливість — 76,7 %, специфічність — 57,1 %), коефіцієнт тригліцерида/глюкоза з показником понад 0,25 (чутливість — 65,5 %, специфічність — 60,0 %), значення НОМА-IR понад 2,4 (чутливість — 83,3 %, специфічність — 48,9 %), рівень КА понад 3,49 (чутливість — 70,0 %, специфічність — 71,4 %), коефіцієнт лептин/тригліцерида в чоловіків понад 8,1 (чутливість — 64,0 %, специфічність — 80,0 %) і

в жінок понад 25,3 (чутливість — 100,0 %, специфічність — 68,4 %) вказують на ризик виявлення вісцерального ожиріння.

## Висновки

1. У гастроентерологічних пацієнтів, які мали вісцеральне ожиріння, встановлені більш виражені зміни ліпідного й вуглеводного обміну, що характеризувалися зниженням вмісту ХС ЛПВЩ на 16,3 % (p < 0,05), підвищенням ТГ на 41,9 % (p < 0,001), ХС ЛПДНЩ — на 41,7 % (p < 0,01), КА — на 41,6 % (p < 0,01), значення НОМА-IR — на 28,0 % (p < 0,01) порівняно з хворими, у яких вісцеральне ожиріння було відсутнє.

2. Визначені предиктори розвитку вісцерального ожиріння: коефіцієнт тригліцерида/ліпопротеїни високої щільності (OR 1,32; p = 0,0001), коефіцієнт тригліцерида/глюкоза (OR 1,17; p = 0,0014), рівень НОМА-IR (OR 1,26; p = 0,0013), коефіцієнт атерогенності (OR 1,13; p = 0,0001), коефіцієнт лептин/тригліцерида (OR 1,35; p = 0,0014) — доцільно використовувати в практиці сімейного лікаря.

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

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

**Внесок авторів.** Степанов Ю.М. — концепція дослідження; Мосійчук Л.М. — дизайн дослідження; Кленіна І.А. — проведення й оцінка результатів біохімічного дослідження; Татарчук О.М. — проведення й оцінка результатів імуноферментного аналізу; Петішко О.П. — статистична обробка матеріалу, оформлення статті; Шевцова О.М. — відбір хворих за результатами біоімпедансометрії.

## Список літератури

1. Krznaric Z. Burden of obesity in gastrointestinal and liver diseases. *United European Gastroenterol. J.* 2022. № 10. P. 629-630. doi: 10.1002/ueg2.12302.
2. Role of Overweight and Obesity in Gastrointestinal Disease / S. Emerenziani et al. *Nutrients.* 2019. Vol. 12(1). P. 111. doi: 10.3390/nu12010111.
3. Impact of Visceral Obesity on the Risk of Incident Metabolic Syndrome in Metabolically Healthy Normal Weight and Overweight Groups: A Longitudinal Cohort Study in Korea / Y.H. Lee et al. *Korean J Fam Med.* 2020. Vol. 41(4). P. 229-236. doi: 10.4082/kjfm.18.0122.
4. Association of Visceral Adipose Tissue and Insulin Resistance with Incident Metabolic Syndrome Independent of Obesity Status: The IRAS Family Study / M. Mongraw-Chaffin et al. *Obesity (Silver Spring).* 2021. Vol. 29(7). P. 1195-1202. doi: 10.1002/oby.23177.
5. Bosello O., Zamboni M. Visceral obesity and metabolic syndrome. *Obes Rev.* 2000. Vol. 1(1). P. 47-56. doi: 10.1046/j.1467-789x.2000.00008.x.



6. Chukwura C.L., Santo T.J., Waters C.N., Andrews A. 'Nutrition is out of our control': soldiers' perceptions of their local food environment. *Public Health Nutr.* 2019. Vol. 22(15). P. 2766-2776. doi: 10.1017/S1368980019001381.
7. Randomized Controlled Trials to Treat Obesity in Military Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. Gravina et al. *Nutrients.* 2023. Vol. 15(22). P. 4778. doi: 10.3390/nu15224778.
8. Assessment of Risk Factors for Development of Overweight and Obesity among Soldiers of Polish Armed Forces Participating in the National Health Programme 2016–2020 / A. Gaździńska et al. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2022. Vol. 19(5). P. 3069. doi: 10.3390/ijerph19053069.
9. Shuster A., Patlas M., Pinthus J.H., Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol.* 2012. Vol. 85(1009). P. 1-10. doi: 10.1259/bjr/38447238.
10. Visceral adipose tissue and residual cardiovascular risk: a pathological link and new therapeutic options / A. Cesaro et al. *Front Cardiovasc Med.* 2023. № 10. P. 1187735. doi: 10.3389/fcvm.2023.1187735.
11. Visceral Adiposity and Risk of Stroke: A Mendelian Randomization Study / R. Xu et al. *Front Neurol.* 2022. No 13. P. 804851. doi: 10.3389/fneur.2022.804851.
12. Influences of Visceral Fat Area on the Sites of Esophageal Mucosal Breaks in Subjects with Gastroesophageal Reflux Diseases / J.H. Nam et al. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2019. № 17. P. 1-9. doi: 10.1155/2019/9672861.
13. Visceral adiposity is associated with an increased risk of functional dyspepsia / J.G. Jung et al. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016. № 31. P. 567-574. doi: 10.1111/jgh.13146.
14. Visceral adiposity, genetic susceptibility, and risk of complications among individuals with Crohn's disease / K.W. Van Der Sloot et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2017. № 23. P. 82-88. doi: 10.1097/MIB.0000000000000978.
15. Anthropometric Indicators as a Tool for Diagnosis of Obesity and Other Health Risk Factors: A Literature Review / P. Piqueiras et al. *Front. Psychol.* 2021. № 12. P. 631179. doi: 10.3389/fpsyg.2021.631179.
16. Association of Body Mass Index and Waist Circumference with All-Cause Mortality in Hemodialysis Patients / C.S. Kim et al. *J Clin Med.* 2020. Vol. 9(5). P. 1289. doi: 10.3390/jcm9051289.
17. Central fatness and risk of all cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of 72 prospective cohort studies / A. Jayedi et al. *BMJ.* 2020. Vol. 370. P. m3324. doi: 10.1136/bmj.m3324.
18. Golia N., Krishan K., Kashyap J.R. Assessment of Obesity by Using Various Anthropometric Measurements among Patients with Coronary Heart Disease Residing in North India. *Cureus.* 2020. Vol. 12(5). P. e7948. doi: 10.7759/cureus.7948.
19. Lebedowska A., Hartman-Petrycka M., Błońska-Fajfrowska B. How reliable is BMI? Bioimpedance analysis of body composition in underweight, normal weight, overweight, and obese women. *Ir J Med Sci.* 2021. Vol. 190. P. 993-998. doi: 10.1007/s11845-020-02403-3.
20. The bioelectrical impedance analysis (BIA) international database: aims, scope, and call for data / A.M. Silva et al. *Eur J Clin Nutr.* 2023. Vol. 77. P. 1143-1150. doi: 10.1038/s41430-023-01310-x.
21. Obesity as a mortality risk factor in the medical ward: a case control study / S. Soffer et al. *BMC Endocr Disord.* 2022. № 22. P. 13. doi: 10.1186/s12902-021-00912-5.
22. European Guideline on Obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases — joint ESPEN/UEG guideline / S.C. Bischoff et al. *Clin Nutr.* 2022. Vol. 41(10). P. 2364-2405. doi: 10.1016/j.clnu.2022.07.003.
23. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity / M. Safaei et al. *Computers in Biology and Medicine.* 2021. Vol. 136. P. 104754. doi: 10.1016/j.compbiomed.2021.104754.
24. Signaling pathways in obesity: mechanisms and therapeutic interventions / X. Wen et al. *Sig Transduct Target Ther.* 2022. № 7. P. 298. doi: 10.1038/s41392-022-01149-x.
25. Estimated visceral adiposity is associated with risk of cardiometabolic conditions in a population based study / M. Ruiz-Castell et al. *Sci Rep.* 2021. № 11. P. 9121. doi: 10.1038/s41598-021-88587-9.
26. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications / M. Longo et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. № 20. P. 2358. doi: 10.3390/ijms20092358.

Отримано/Received 12.02.2024

Рецензовано/Revised 23.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 05.03.2024 ■

#### Information about authors

Yuriy Stepanov, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, MD, DSc, 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; Scopus: 55616046200; <https://orcid.org/0000-0002-6721-2468>

Lidia Mosychuk, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of Gastrointestinal and Duodenal Diseases, Dietetics and Medical Nutrition, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: [lidia.gastro@gmail.com](mailto:lidia.gastro@gmail.com); phone: +380(50)5751792, +380(56)7564440; <https://orcid.org/0000-0001-9296-9473>

Inna Klenina, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Head of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: [inklenina@gmail.com](mailto:inklenina@gmail.com); phone: +380(66)7313303; <https://orcid.org/0000-0002-5878-179X>

Oksana Tatarchuk, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow at the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: [om\\_tat@ukr.net](mailto:om_tat@ukr.net); phone: +380(50)9363342; Scopus: 56736913500; <https://orcid.org/0000-0002-0672-972X>

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>

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

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

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

**Authors' contribution.** Stepanov Yu.M. — concept of research; Mosychuk L.M. — design of research; Klenina I.A. — conducting and evaluating the results of biochemical research; Tatarchuk O.M. — carrying out and evaluating the results of immunoenzymatic analysis; Petishko O.P. — statistical processing of the material, design of the article; Shevtsova O.M. — selection of patients based on the results of bioimpedance measurement.

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

### Predictors of visceral obesity among patients with pathology of the gastrointestinal tract

**Abstract. Background.** In Ukraine, metabolic syndrome remains one of the most important problems of family medicine, it contributes to an increase in the prevalence of digestive diseases. Among the components of metabolic syndrome, researchers consider visceral obesity to be the most prognostically unfavorable. The purpose is to optimize diagnostic approaches to the formation of a risk group for the detection of visceral obesity in gastroenterology patients. **Materials and methods.** Eighty patients with gastrointestinal diseases were examined, 56 men (70.0 %) and 24 women (30.0 %). The age of the patients ranged from 18 to 66 years, with an average of  $(39.04 \pm 1.03)$  years. TANITA MC-780MA body composition analyzer scales (Japan) were used to assess body structure. In all patients, serum levels of glucose, insulin, leptin, total cholesterol, triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were determined, as well as low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), atherogenicity coefficient (AC) and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). **Results.** Gastroenterological patients with visceral obesity had more pronounced changes in lipid and carbohydrate metabolism, which were characterized by a decrease in

the content of HDL-C by 16.3 % ( $p < 0.05$ ), an increase in TG by 41.9 % ( $p < 0.001$ ), VLDL-C by 41.7 % ( $p < 0.01$ ), AC by 41.6 % ( $p < 0.01$ ), HOMA-IR by 28.0 % ( $p < 0.01$ ) compared to patients without visceral obesity. According to the results of the correlation analysis, functional relationships were found between the amount of visceral fat and the level of leptin ( $r = 0.37$ ;  $p = 0.0008$ ), insulin ( $r = 0.41$ ;  $p = 0.001$ ), HOMA-IR ( $r = 0.48$ ;  $p = 0.00001$ ), TG ( $r = 0.452$ ;  $p = 0.017$ ), LDL-C ( $r = 0.383$ ;  $p = 0.016$ ), AC ( $r = 0.566$ ;  $p < 0.001$ ), TG/glucose ratio ( $r = 0.27$ ;  $p = 0.0181$ ), HDL-C ( $r = -0.448$ ;  $p = 0.004$ ). Determined predictors for the development of visceral obesity were as follows: triglycerides/high-density lipoprotein ratio (odds ratio (OR) 1.32;  $p = 0.0001$ ), triglycerides/glucose ratio (OR 1.17;  $p = 0.0014$ ), HOMA-IR (OR 1.26;  $p = 0.0013$ ), atherogenicity coefficient (OR 1.13;  $p = 0.0001$ ), leptin/triglycerides ratio (OR 1.35;  $p = 0.0014$ ).

**Conclusions.** The formation of a risk group for the detection of visceral obesity with the help of defined diagnostic criteria will allow to personalize the management of gastroenterology patients already at the primary level of medical care.

**Keywords:** digestive diseases; visceral obesity; diagnostic criteria; lipid and carbohydrate metabolism; leptin

## Вплив ожиріння на параметри калікреїн-кінінової системи і протеолізу при хронічному панкреатиті біліарного генезу

**Резюме. Актуальність.** Клінічною практикою і наукою накопичено дані про те, що пацієнти з ожирінням хворіють на тяжкі форми гострого і хронічного панкреатиту (ХП), що пояснюється скупченням жиру навколо підшлункової залози (ПЗ), зниженням активності панкреатичних ферментів. **Мета:** визначення особливостей калікреїн-кінінової системи (ККС) і протеолізу при хронічному панкреатиті біліарного генезу залежно від наявності супутнього ожиріння. **Матеріали та методи.** Було обстежено 137 пацієнтів із ХП біліарного генезу (ХБП), яких поділили на дві групи залежно від наявності супутнього ожиріння: I групу становили 22 пацієнти із ізольованим ХБП, II групу — 115 хворих на ХБП із супутнім ожирінням. **Результати.** Отримані результати засвідчили, що із підвищенням маси тіла пацієнтів при ХБП відбувалось поглиблення патологічного дисбалансу ККС із посиленням активації запалення і зниженням захисного потенціалу системи протеолізу. Збільшення ступеня ожиріння при ХБП супроводжувалось посиленням дисбалансу ККС і протеолізу таких пацієнтів із зростанням рівня протеолітичних ензимів, які чинять пошкоджувальну дію на тканини ПЗ та печінки і мають прозапальну активність, а також зниженням вмісту ферментів-інгібіторів системи протеолізу, що вірогідно ослаблювало захисний потенціал ККС і протеолізу. **Висновки.** 1. Було доведено наявність вищої активності протеолізу (протеолітичної активності і калікреїну) і зниження активності ферментів-інгібіторів ( $\alpha_2$ -МГ і кінінази II) у пацієнтів із хронічним біліарним панкреатитом за наявності супутнього ожиріння щодо таких без ожиріння ( $p < 0,05$ ). 2. Із зростанням ступеня ожиріння у пацієнтів із хронічним біліарним панкреатитом підвищувалась активність протеолізу і знижувалась активність відповідних ферментів-інгібіторів, що вказує на посилення системного запального процесу в організмі при збільшенні маси тіла пацієнтів, що потрібно враховувати при формуванні комплексного лікування таких пацієнтів.

**Ключові слова:** панкреатит; ожиріння; протеоліз; підшлункова залоза

### Актуальність

Клінічною практикою і наукою накопичено дані про те, що пацієнти з ожирінням хворіють на тяжкі форми гострого і хронічного панкреатиту (ХП), що пояснюється скупченням жиру навколо підшлункової залози (ПЗ), зниженням активності панкреатичних ферментів [1–4]. Порушення ліпідного обміну при ожирінні часто супроводжується ураженням ПЗ та печінки у вигляді ліпогенного панкреатиту та жирового гепатозу. Патогенетичний механізм розвитку ХП при ожирінні — жирова інфільтрація ацинарних клітин,

мікроемболія судин ПЗ жировими часточками, тромбози мікросудин з повільним прогресуванням дистрофічних змін в органі [4–6]. Ожиріння знижує зовнішню секрецію ПЗ внаслідок жирового переродження ацинарних клітин або ліпоїдозу органа [7, 8]. Також відомий механізм токсичної дії на тканину ПЗ надмірної концентрації вільних жирних кислот (ВЖК) у крові. Ліпотоксичність виникає внаслідок надмірного утворення ВЖК та їхньої дії як на острівцеві, так і на ацинарні клітини, що посилюється при біліарному механізмі формування ХП (ХБП).



За результатами досліджень хворих на ожиріння, у 64 % випадків спостерігається захворювання печінки та біліарного тракту (неалкогольна жирова хвороба печінки, холестероз жовчного міхура, жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ), що часто призводило до виконання холецистектомії, а також дискінезії жовчовидільної системи [1, 9, 10]. Вивчення змін структури і функції ПЗ при ожирінні і гепатобіліарних захворюваннях потребує поглиблення. Не повною мірою розроблено чітке уявлення про симптоми захворювань печінки і ПЗ при ожирінні, про перехресні синдроми і певний паралелізм між клінічними, функціональними та морфологічними змінами печінки і ПЗ, а також алгоритми діагностики захворювань органів травлення у хворих із ожирінням.

Крім того, є дані, що для виникнення ХП на тлі ожиріння і гіперліпідемії необхідна наявність додаткової вторинної дії алкоголю або лікарських речовин [11, 12]. При додатковій дії алкоголю збільшується відкладення жиру в ділянці живота (абдомінальний тип ожиріння), підвищується ризик метаболічного синдрому і серцево-судинних захворювань [11, 12]. Вплив етанолу на метаболізм ліпідів призводить до депонування нейтральних жирів у печінку та інші органи. Для осіб, що зловживають алкоголем, характерна перебудова метаболізму, що полягає у переключенні енергетичного обміну з вуглеводного на жировий, при якому організм починає активно використовувати для підтримання гомеостазу ВЖК і ліпопротеїди дуже низької щільності [9, 11]. На сьогодні жирова тканина розглядається не тільки як регулятор функцій, спрямованих на зберігання енергії та теплообмін, бере участь у регуляції апетиту, активності пресорних та гіпотензивних систем, метаболізм жирів, вуглеводів, але і як самостійна залоза внутрішньої секреції, клітини якої — адипоцити секретують лептин, резистин, ангіотензин, ТНФ- $\alpha$ , адипонектин, ліпокаїн, ретинол-зв'язувальний протеїн, а також можуть розбалансовувати калікреїн-кінінову систему (ККС) і систему протеолізу [13–15].

Одним із важливих і не до кінця вивчених аспектів патогенезу ХБП на тлі ожиріння є розбалансування калікреїн-кінінової системи і протеолізу, що й мотивувало до проведення цього дослідження [15–17].

**Мета дослідження:** визначення особливостей калікреїн-кінінової системи і протеолізу при хронічному панкреатиті біліарного генезу залежно від наявності супутнього ожиріння.

## Матеріали та методи

Було обстежено 137 пацієнтів із ХП біліарного генезу, яких поділили на дві групи залежно від наявності супутнього ожиріння: I групу становили 22 пацієнти із ізольованим ХБП, II групу — 115 хворих на ХБП із супутнім ожирінням. Групу контролю становили 20 практично здорових людей, порівнянних за віком та статтю. Усі обстежувані пацієнти перебували на диспансерному спостереженні у ЦПМСД та на стаціонарному лікуванні у терапевтичному відділенні № 2 ДСП КНП Тернопільської комунальної міської лікарні № 2.

Діагноз ХП встановлювали за клініко-статистичною класифікацією, запропонованою ДУ «НДІ гастроентерології НАМН України» 2003 р., а також за Наказом МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті».

Вік хворих — від 30 до 71 року. У групах дослідження пацієнти були порівнянні за віком, статтю, тривалістю захворювання та соціально-економічним станом. Середня тривалість ХБП становила  $(7,7 \pm 2,4)$  року.

Критерії включення до груп дослідження пацієнтів із ХБП на тлі ожиріння: хворі на ХП, у яких етіологічним чинником була патологія гепатобіліарної системи (функціональні розлади, некам'яний хронічний холецистит, проведена в анамнезі лапаротомічна та малоінвазивна холецистектомія), відсутність калькульозу у гепатобіліарній системі.

Критерії виключення: цукровий діабет, гепатити і цирози, зокрема вірусної етіології, ЖКХ з наявним калькульозом, гострі і хронічні захворювання життєво важливих органів і систем, онкологічні захворювання, відмова пацієнта від участі у дослідженні.

Для участі у цьому дослідженні всі пацієнти підписали відповідну (інформовану) згоду. Матеріали статті щодо проведення обстежень, лабораторних та наукових досліджень, а також лікування пацієнтів відповідають нормам біоетики, що засвідчено висновком Етичного комітету Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 6 від 02.03.2021 р.). Дослідження проводилось відповідно до вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження».

Для визначення ступеня ожиріння використовували індекс маси тіла (ІМТ), або індекс Кетле, відповідно до рекомендацій ВООЗ. За норму вважали ІМТ від 18,5 до 24,9. Результати інтерпретували за такими даними: надлишкова маса тіла (НМТ) — ІМТ у діапазоні 25–30, ожиріння I ступеня — ІМТ 30–35, ожиріння II ступеня — ІМТ 35–40, ожиріння III ступеня — ІМТ > 40 [18].

Відповідно до ступеня ожиріння хворі розподілились таким чином: нормальна маса тіла діагностована у 35 (30,43 %), ожиріння I ступеня — у 56 (48,70 %), II ступеня — у 21 (18,26 %) і III ступеня — у 3 (2,61 %) пацієнтів.

Оцінку показників загального і специфічного протеолізу (протеолітична активність (ПРА), рівень калікреїну (КК), прекалікреїну (ПКК),  $\alpha_1$ -інгібітора протеїназ ( $\alpha_1$ -ІП),  $\alpha_2$ -макроглобуліну ( $\alpha_2$ -МГ), кінінази II) здійснювали, використовуючи метод імуноферментного аналізу (набори фірми Bioserv Elisa) [14, 15].

Статистична обробка отриманих результатів проводилася на персональному комп'ютері Acer X 193 W із використанням електронних таблиць Microsoft Excel та програми «Statistica for Windows 10» (Stat Soft Inc, ліцензійний номер BXXR303F737429FA-8), а також критерію Стьюдента (t). Вірогідною вважали імовірність P, яка була рівною або більшою за 95,0 % (0,95), тобто ризик похибки становив менше ніж 5,0 % (0,05).

## Результати

Аналіз показників калікреїн-кінінової системи встановив зростання процесів протеолізу у хворих на ХБП та ХБП у поєднанні з ожирінням (за рівнями ПРА, калікреїну), а також зниження рівня ферментів-інгібіторів кінінів ( $\alpha_2$ -МГ, кініназа II) (табл. 1).

Встановлено вищий вміст ПРА на 21,3 % у II групі хворих щодо показника групи контролю і на 12,5 % щодо аналогічного показника I групи ( $p < 0,05$ ). Активність протеолітичного ферменту калікреїну перевищувала норму у II групі на 63,7 % і на 37,7 % — цей показник у I групі пацієнтів із ХБП ( $p < 0,05$ ). Паралельно із зростанням калікреїну виявили зниження рівня його попередника ПМК відповідно на 19,2 і 6,0 % ( $p < 0,05$ ). Активність  $\alpha_2$ -МГ була зниженою на 25,3 і 19,4 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Водночас у досліджуваних пацієнтів простежувалось помірне підвищення активності  $\alpha_1$ -ІП, відповідно на 9,5 та 6,3 % ( $p < 0,05$ ).

Також спостерігалось зниження активності кінінази II на 24,8 і 17,4 % відповідно ( $p < 0,05$ ).

Аналіз дослідження показників калікреїн-кінінової системи і протеолізу у групах хворих на ХБП, розділених за ступенями ожиріння, показав наявність підвищення активності ККС (показників ПРА, калікреїну) і зниження активності ферментів-інгібіторів ( $\alpha_2$ -МГ, кінінази II) із зростанням ступеня ожиріння

(табл. 2). Щодо активності  $\alpha_1$ -ІП, то простежувалось його підвищення відповідно до збільшення маси тіла пацієнтів.

## Обговорення

При проведенні порівняльного аналізу параметрів калікреїн-кінінової системи і протеолізу при ХБП залежно від наявності супутнього ожиріння слід зазначити, що дисбаланс у калікреїн-кінінової системі поглиблювався у пацієнтів за наявності супутнього ожиріння. Вищий вміст ПРА у пацієнтів із ХБП та ожирінням свідчить про активізацію системи порівняно із такими хворими без супутнього ожиріння. Зниження рівня ПМК довело зниження захисного потенціалу калікреїн-кінінової системи при ХБП, причому більшою мірою за наявності ожиріння. Зниження активності ферменту-інгібітору протеолізу  $\alpha_2$ -МГ вказує на те, що супутнє ожиріння знижує захисний потенціал системи протеолізу. У досліджуваних пацієнтів відбувалась активація запального процесу за наявності ожиріння, що виражалось у помірному підвищенні активності  $\alpha_1$ -ІП, який здійснює контроль за активністю протеолізу (інгібітор протеаз) та є гострофазовим показником запалення. Це свідчить про вищу активність помірно вираженого запального процесу у ПЗ і печінці при ХБП за супутнього ожиріння.

**Таблиця 1 — Порівняльний аналіз параметрів калікреїн-кінінової системи і протеолізу при ХБП залежно від наявності супутнього ожиріння**

Параметр калікреїн-кінінової системи і протеолізу	Група контролю (n = 20)	Група порівняння	
		I група (n = 22)	II група (n = 115)
ПРА, ммоль аргініну/(год•л)	30,81 ± 0,76	34,23 ± 0,89*	39,14 ± 0,76**
Калікреїн, ммоль/(хв•л)	52,01 ± 0,96	89,37 ± 4,25*	143,50 ± 2,10**
Прекалікреїн, мкмоль аргініну/(год•л)	72,87 ± 2,19	62,55 ± 1,57*	58,85 ± 0,94**
$\alpha_1$ -ІП, г/л	1,42 ± 0,03	1,47 ± 0,02	1,57 ± 0,01**
$\alpha_2$ -МГ, г/л	1,50 ± 0,03	1,39 ± 0,01*	1,12 ± 0,02**
Кініназа II, мкмоль ГК/(хв•л)	270,75 ± 1,99	246,55 ± 4,27*	203,53 ± 2,74**

**Примітки:** \* — вірогідна відмінність показників порівняно із такими групи контролю ( $p < 0,05$ ); \*\* — вірогідна відмінність показників хворих II групи щодо таких I групи ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 2 — Порівняльний аналіз параметрів калікреїн-кінінової системи і протеолізу у пацієнтів із ХБП та різними ступенями ожиріння**

Параметр калікреїн-кінінової системи і протеолізу	Група контролю (n = 20)	Група порівняння			
		НМТ (n = 36)	Ожиріння I ступеня (n = 57)	Ожиріння II ступеня (n = 19)	Ожиріння III ступеня (n = 3)
ПРА, ммоль аргініну/(год•л)	30,81 ± 0,76	34,23 ± 0,80*	39,05 ± 1,00**	46,19 ± 1,65**1	55,10 ± 3,30**2
Калікреїн, ммоль/(хв•л)	52,01 ± 0,96	127,32 ± 2,40*	143,84 ± 2,52**	169,49 ± 4,40**1	176,73 ± 1,24**1
Прекалікреїн, мкмоль аргініну/(год•л)	72,87 ± 2,19	64,92 ± 1,36*	58,17 ± 1,29**	51,23 ± 1,68**1	46,8 ± 4,75**1
$\alpha_1$ -ІП, г/л	1,42 ± 0,03	1,48 ± 0,01*	1,55 ± 0,01**	1,73 ± 0,03**1	1,75 ± 0,05**1
$\alpha_2$ -МГ, г/л	1,50 ± 0,03	1,26 ± 0,02*	1,13 ± 0,02**	0,91 ± 0,05**1	0,72 ± 0,12**2
Кініназа II, мкмоль ГК/(хв•л)	270,75 ± 1,99	221,08 ± 4,71*	203,51 ± 3,23**	178,38 ± 4,22**1	152,43 ± 2,19**2

**Примітки:** \* — вірогідна відмінність показників щодо таких у групі контролю ( $p < 0,05$ ); \*\* — вірогідна відмінність показників щодо таких групи хворих із НМТ ( $p < 0,05$ ); \*\*1 — вірогідна відмінність показників щодо таких групи хворих із ожирінням I ступеня ( $p < 0,05$ ); \*\*2 — вірогідна відмінність показників щодо таких групи хворих з ожирінням II ступеня ( $p < 0,05$ ).

Зниження активності кініноруйнівного ферменту — кінінази II свідчило про ослаблення захисних сил організму за гіперпродукції кінінів, особливо вираженій при супутньому ожирінні. Таким чином, ожиріння при ХБП посилювало активацію прозапальних і деструктивних процесів і ослаблювало захисну функцію калікреїн-кінінової системи і протеолізу.

Отримані результати порівняльного аналізу параметрів калікреїн-кінінової системи і протеолізу при ХБП залежно від ступеня супутнього ожиріння засвідчили, що із підвищенням маси тіла пацієнтів при ХБП відбувалось поглиблення патологічного дисбалансу ККС із посиленням активації запалення і зниженням захисного потенціалу системи протеолізу. Було доведено, що збільшення ступеня ожиріння при ХБП супроводжувалось посиленням дисбалансу калікреїн-кінінової системи і протеолізу таких пацієнтів із зростанням рівня протеолітичних ензимів, які уражають тканини ПЗ та печінки і мають прозапальну активність, а також зниженням вмісту ферментів-інгібіторів системи протеолізу, що вірогідно ослаблювало захисний потенціал калікреїн-кінінової системи і протеолізу.

## Висновки

1. Було доведено наявність вищої активності протеолізу (ПРА і калікреїну) і зниження активності ферментів-інгібіторів ( $\alpha_2$ -МГ і кінінази II) у пацієнтів із хронічним біліарним панкреатитом за наявності супутнього ожиріння щодо таких без ожиріння ( $p < 0,05$ ).

2. Із зростанням ступеня ожиріння у пацієнтів із хронічним біліарним панкреатитом підвищувалась активність протеолізу і знижувалась активність відповідних ферментів-інгібіторів, що вказує на посилення системного запального процесу в організмі при збільшенні маси тіла пацієнтів, що потрібно враховувати при формуванні комплексного лікування таких пацієнтів.

**У перспективі подальших досліджень** — встановити вплив дисбалансу калікреїн-кінінової системи і протеолізу на функціональний стан підшлункової залози і печінки при хронічному панкреатиті біліарного генезу.

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

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

**Внесок авторів.** *Бабінець Л.С.* — ресурси, концептуалізація, методологія, написання (рецензування та редагування); *Кицай К.Ю.* — дослідження, концептуалізація, аналіз даних, написання (рецензування та редагування); *Микуляк В.Р.* — дослідження, аналіз даних, написання (рецензування та редагування).

## Список літератури

1. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021 / Shimizu K. et al. *Journal of Gastroenterology*. 2022. Vol. 57. P. 709-724. doi: 10.1007/s00535-022-01911-6.
2. Mechanisms of obesity- and diabetes mellitus-related pancreatic carcinogenesis: a comprehensive and systematic review / Ruze R.

et al. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2023. Vol. 8. № 139. doi.org/10.1038/s41392-023-01376-w.

3. The Role of the Body Mass Index in the Acute Pancreatitis Evolution / Padureanu V. et al. *Current Health Sciences Journal*. 2021. Vol. 47. № 1. P. 49-53. doi: 10.12865/CHSJ.47.01.08.

4. Association of Pancreatic Steatosis With Chronic Pancreatitis, Obesity, and Type 2 Diabetes Mellitus / Tirkes T. et al. *Pancreas*. 2019. Vol. 48. № 3. P. 420-426. doi: 10.1097/MPA.0000000000001252.

5. ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis / Gardner T.B. et al. *The American Journal of Gastroenterology*. 2020. Vol. 115. № 3. P. 322-339. doi: 10.14309/ajg.0000000000000535.

6. Protease-sensitive pancreatic lipase (PNLIP) variants are associated with early onset chronic / Lasher D. et al. *The American Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 114. № 6. P. 974-983. doi: 10.14309/ajg.0000000000000051.

7. Clube Portugues do Pancreas Recommendations for Chronic Pancreatitis: Etiology, Natural History, and Diagnosis (Part 1) / Rodrigues E. et al. *Portugese Journal of Gastroenterology*. 2019. Vol. 26. P. 346-355. DOI: 10.1159/000497388.

8. Pancreatic triglyceride lipase mediates lipotoxic systemic inflammation / De Oliveira C. et al. *Journal of Clinical Investigation*. 2020. Vol. 130. № 4. P. 1931-1947. doi: 10.1172/JCI132767.

9. Kallikrein-kinin system disbalance in chronic pancreatitis in combination with metabolic syndrome / Babinets L. et al. *Wiadomości Lekarskie*. 2019. Vol. 72. № 11. P. 2113-2116. DOI: 10.36740/WLek201911110.

10. Kebkalo A., Tkachuk O., Reynt A. Features of the course of acute pancreatitis in patients with obesity. *Polish Journal of Surgery*. 2019. Vol. 91. № 6. P. 28-34. doi: 10.5604/01.3001.0013.4147.

11. Alcohol predisposes obese mice to acute pancreatitis via adipose triglyceride lipase-dependent visceral adipocyte lipolysis / Yang X. et al. *Gut*. 2023. Vol. 72. № 1. P. 212-214. doi: 10.1136/gutjnl-2022-326958.

12. Obesity and alcoholic etiology as risk factors for multisystem organ failure in acute pancreatitis: Multinational study / Lee P. et al. *United European Gastroenterology*. 2023. Vol. 11. № 4. P. 383-391. doi: 10.1002/ueg2.12390.

13. Pancreatitis: A Tale of Two Proteases / Nikam A. et al. *Gastroenterology*. 2018. Vol. 154. № 3. P. 482-484. DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.017.

14. The Plasma Kallikrein-Kininogen Pathway Is Critical in the Pathogenesis of Colitis in Mice / Wang B. et al. *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00021.

15. Plasma kallikrein contributes to ambient particulate matter-induced lung injury / Wang B. et al. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2019. Vol. 518. № 3. P. 409-415. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.07.060.

16. Remodelling of the tumour microenvironment by the kallikrein-related peptidases / Srinivasan S. et al. *Nature Reviews Cancer*. 2022. Vol. 22. № 4. P. 223-238. doi: 10.1038/s41568-021-00436-z.

17. NHBA is processed by kallikrein from human saliva / Pantano E. et al. *PLoS One*. 2019. Vol. 14. № 8. e0203234. doi.org/10.1371/journal.pone.0203234.

18. Obesity in adults: a clinical practice guideline / Wharton S. et al. *Canadian Medical Association Journal*. 2020. Vol. 4. № 192. P. 875-891. doi: 10.1503/cmaj.191707.

Отримано/Received 05.02.2024

Рецензовано/Revised 16.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.02.2024 ■



**Information about authors**

Liliya Babinets, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: lilyababinets@gmail.com, babinets@tdmu.edu.ua; phone: +380 (67) 352-07-43; Scopus: 56561149600; <https://orcid.org/0000-0002-0560-1943>

Kateryna Kytsai, PhD, Assistant at the Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: kytsaiky@tdmu.edu.ua; phone: +380 (97) 243-11-85; Scopus: 56561238000; <https://orcid.org/0000-0002-9729-2366>

Viktorii Mykuliak, PhD, associate professor, Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine, e-mail: mykuliakvr@tdmu.edu.ua; phone: +380 (97) 290-91-37; <https://orcid.org/0000-0002-9907-9569>

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

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

**Authors' contribution.** L.S. Babinets — resources, conceptualization, methodology, writing (review and editing); K.Y. Kytsai — research, conceptualization, data analysis, writing (review and editing); V.R. Mykuliak — research, data analysis, writing (review and editing).

L.S. Babinets, K.Y. Kytsai, V.R. Mykuliak

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

### The influence of obesity on the parameters of the kallikrein-kinin system and proteolysis in chronic biliary pancreatitis

**Abstract. Background.** Clinical practice and science have accumulated data that obese patients suffer from severe forms of acute and chronic pancreatitis, which is explained by the accumulation of fat around the pancreas, a decreased activity of pancreatic enzymes. The purpose of the study is to describe the features of the kallikrein-kinin system and proteolysis in chronic biliary pancreatitis (CBP), depending on the presence of comorbid obesity. **Materials and methods.** One hundred and thirty-seven patients with chronic biliary pancreatitis were examined and divided into two groups depending on the presence of comorbid obesity: group I consisted of 22 patients with CBP and group II — of 115 patients with CBP and obesity. **Results.** The obtained results proved that an increase in body weight of patients with CBP lead to a more severe kallikrein-kinin system imbalance, with enhanced activation of inflammation and a decrease in the protective effect of the proteolysis. An increase in the degree of obesity in patients with CBP was accompanied by a more severe kallikrein-kinin system and proteolytic imbalance with an

increase in the proteolytic enzymes level that have a damaging effect on the hepatic and pancreatic tissues and have a pro-inflammatory activity, as well as by a decrease in the content of the proteolytic enzyme inhibitors, which reliably weakened the protective effect of kallikrein-kinin system and proteolysis. **Conclusions.** 1) It was proved that there is a higher activity of the kallikrein-kinin system (according to proteolytic activation and kallikrein levels) and a decrease in the activity of proteolytic enzyme inhibitors ( $\alpha_2$ -macroglobulin and kininase II) in patients with chronic biliary pancreatitis and comorbid obesity compared to those without obesity ( $p < 0.05$ ). 2) An increase in the degree of obesity lead to an increase of proteolytic activity and a decrease in the content of the proteolytic enzyme inhibitors in patients with chronic biliary pancreatitis. It was proved the aggravating effect of obesity on the kallikrein-kinin system and proteolytic imbalance, which must be taken into account while forming a comprehensive treatment of such patients.

**Keywords:** pancreatitis; obesity; proteolysis; pancreas

UDC 616.36-004+616-06+616-036.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.1.2024.582>

L. Cuko, E. Sadiku, A. Hysenj, I. Tafaj, A. Idrizi  
University Hospital Center "Mother Teresa", Tirana, Albania

## Decompensated liver cirrhosis: assessment of complications and mortality in hospitalised patients

**Abstract. Background.** Liver cirrhosis is a severe, progressively fatal disease if untreated. Hospitalised patients face high mortality rates, and current methods for assessing prognosis vary widely. The research aims to investigate complications and predictors of mortality in patients admitted for decompensated cirrhosis to a tertiary care centre in Tirana, Albania. **Materials and methods.** The retrospective study included 212 patients aged ( $58.67 \pm 10.09$ ) years: 174 (82.1 %) men, 38 (17.9 %) women. The Child-Turcotte-Pugh, MELD, MELD-Na, MELD 3.0, iMELD, MESO, and UKELD scales were used to assess the severity of the condition and risk stratification of patients. The number of patients with a fatal outcome was 43 (20.3 %). **Results.** Among participants with different etiological factors of liver cirrhosis, the mortality rate did not differ significantly ( $p = 0.873$ ). The presence of hepatic encephalopathy ( $0.43$ ;  $p = 0.001$ ), acute-on-chronic liver failure ( $r = 0.47$ ;  $p = 0.001$ ) and hepatorenal syndrome ( $r = 0.49$ ;  $p = 0.001$ ), and, to a lesser extent, ascites ( $r = 0.18$ ;  $p = 0.006$ ) and spontaneous bacterial peritonitis ( $r = 0.23$ ;  $p = 0.041$ ) was a marker of unfavourable prognosis of hospitalisation. Also, the risk of death increased in the presence of leukaemia (hazard ratio = 4.21 (1.65; 10.74);  $p = 0.003$ ). **Conclusions.** The MELD 3.0 and MELD-Na scores, calculated based on laboratory values obtained within 48–72 hours of hospitalisation, were found to be the prognostically significant ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** hepatology; mortality; Child-Turcotte-Pugh score; MELD score; liver failure; liver fibrosis

### Introduction

As defined by the European Association for the Study of the Liver [1], liver cirrhosis is a slowly progressive disease, the clinical manifestations of which are initially minimal and then intensify due to an increase in portal hypertension and a decrease in liver function. As the pathology progresses, decompensation of the condition occurs, accompanied by a specific clinical picture. The most common clinical manifestations are ascites, bleeding from the upper gastrointestinal tract, encephalopathy, and jaundice. Further progression of liver cirrhosis leads to the need for liver transplantation and, in its absence, death. Decompensated liver cirrhosis is a common cause of emergency admissions to intensive care units. The management of these patients is complex, and mortality is high [2].

According to the World Health Organization (WHO), in 2020, the number of deaths from liver cirrhosis was 1.3 % of the total, the mortality was estimated at 8.3 per 100,000 people. The initial conditions for the formation of liver cir-

rhosis in Albanian residents are the high prevalence of hepatitis B virus in the 1990s [3, 4]. In 2005, the role of viral hepatitis as a cause of chronic liver disease slightly decreased compared to 1995, but the number of alcoholic liver diseases increased significantly, from 35 % in 1995 to 57 % in 2005 [5].

About 80 % of people with newly diagnosed hepatocellular carcinoma have a history of liver cirrhosis [1]. According to the results of the study by B. Resuli and A. Sallaku [6], the number of patients with hepatocellular carcinoma in Albania almost doubled between 2000 and 2014, with more than half of the cases being associated with hepatitis B virus and about a third with excessive alcohol consumption. Thus, the study of liver cirrhosis and the search for optimal ways to stratify risks in these patients is an urgent issue.

In 2012, B. Kraja et al. [7] confirmed the prognostic significance of the model for end-stage liver disease (MELD) for predicting the development of spontaneous bacterial peritonitis and death in Albanian residents hospitalised for cirrhosis. The most common causes of cirrhosis in the participants of

this study were alcohol consumption and, to a lesser extent, hepatitis B virus. In 2017, B. Kraja et al. [8] reported that it's optimal to determine the risk of bleeding from oesophageal varices, the FIB-4 index, which considers the patient's age, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase activity, and platelet count. In 2023, L. Cuko et al. [9] found that low platelet and prothrombin counts, and high bilirubin and creatinine levels were predictors of spontaneous bacterial peritonitis in hospitalised patients with decompensated liver cirrhosis, and hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, gastrointestinal bleeding, and jaundice were the most common concomitant complications in these patients.

Thus, although liver cirrhosis is widely studied in Albania, there is a need for further research into the prognosis of decompensated liver cirrhosis in hospitalised patients, especially given the dynamic changes in the aetiology and, accordingly, the course of this pathology. The research aims to predict the course of liver cirrhosis in patients hospitalised for decompensation of the disease, considering complications and clinical and laboratory parameters.

## Materials and methods

This research is the result of a retrospective observational study conducted at the University Hospital Centre "Mother Teresa" (Tirana, Albania), in particular, in the conditions of the therapeutic department and the gastro-hepatology service. The study analysed the medical records of patients who were admitted to the intensive care unit or gastro-hepatology service for decompensated liver cirrhosis between January 2022 and April 2023.

The criteria for inclusion in the study were as follows: the presence of liver cirrhosis in the stage of decompensation, regardless of the aetiology of the disease; age over 18 years; written informed consent to participate in the study. The exclusion criteria were as follows: liver cirrhosis in the compensatory stage; hepatocellular carcinoma; portal hypertension caused by etiological factors unrelated to liver cirrhosis; significant deficiencies in the completion of the patient's medical records identified during the analysis.

Based on the data presented in the medical records, the demographic characteristics of the study participants (gender, age), medical history (aetiology and duration of the disease, treatment received by the patients at the time of hospitalisation), life history (alcohol consumption, significant comorbidities, exposure to harmful factors at work, etc.) and the objective status of patients at the time of hospitalisation, including the presence of liver cirrhosis complications, were analysed. The results of instrumental examination such as abdominal ultrasound and gastroscopy were also considered. Laboratory tests were as follows: a complete blood count, including platelet count, liver complex, coagulation test, including prothrombin index and international normalised ratio (INR), electrolytes, as well as serological tests for hepatitis B and C viruses, cytological and bacterial tests of ascitic fluid. The severity of liver cirrhosis and the prognosis of the disease were determined using the Child-Turcotte-Pugh (CTP) score and the MELD index. All of the above clinical and laboratory characteristics of patients were assessed twice: during the first day of hospitalisation and between the next 48 and 72 hours.

The endpoints evaluated in the study were complications of decompensated cirrhosis and hospital outcomes (discharge or death). The minimum number of patients to be included in the study to ensure representativeness was calculated during the study planning. The Cochrane formula for relative values was used for this purpose. The minimum number of study participants was determined to be 148. Quantitative continuous variables were expressed as arithmetic mean  $\pm$  standard deviation; categorical variables were expressed in absolute and relative terms; when calculating the hazard ratio (HR), the lower and upper confidence intervals (95 %) were also calculated and indicated in parentheses. Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences, version 25. The following statistical methods were used:  $\chi^2$  test, Pearson correlation, multiple logistic regression analysis (Cox regression), and receiver operator characteristic (ROC) analysis. The results were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . Analytical data were visualised using Microsoft Excel.

## Results

The study analysed the medical records of 212 patients. This number of study participants is higher than the minimum number (148) calculated using the Cochrane formula, which indicates that the sample is sufficiently representative. Most people included in the study were men, namely 174 (82.1 %), and only 38 (17.9 %) were women (the ratio of men to women was 4.5 : 1). The minimum age of the study participants was 30 years, the maximum was 80 years, with a mean age in the sample being ( $58.67 \pm 10.09$ ) years. The age of most patients (146 (68.8 %)) was between 50 and 70 years. A detailed description of the distribution of patients by age is shown in Fig. 1.

All patients included in the study had a CTP score of 7 or more, indicating decompensated cirrhosis. In 85 (40.1 %) cases, the disease was classified as class B on the CTP scale (7–9 points, a relatively better prognosis). In 127 (59.9 %) patients, the disease was more severe with a worse prognosis, which was equal to class C on the CTP scale (10–15 points). The severity of liver cirrhosis according to the CTP scale was determined by the researchers during the analysis of medical records based on clinical and laboratory data presented in the medical history. In all cases, the diagnosis made by the researchers coincided with the diagnosis made by the attending physician during hospitalisation. The absence of discrepancies in the formulation of diagnoses indicates the absence of

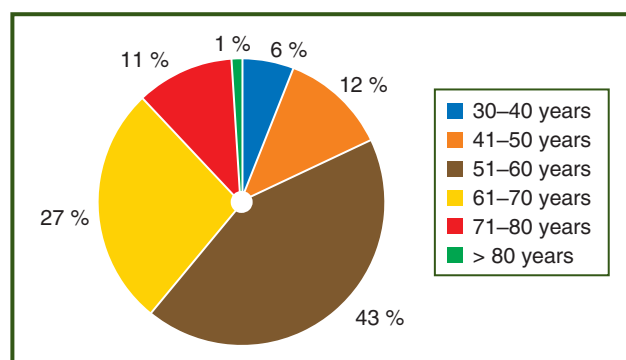


Figure 1 — Distribution of study participants by age



bias in the researchers, as well as the high qualification level of the medical centre's doctors. On average, hospitalisation lasted ( $13.49 \pm 9.55$ ) days.

The clinical pattern of the disease at the time of hospitalisation varied widely. The most common complaint in all 212 (100.0 %) patients was generalised weakness, which was also described by them as excessive fatigue and exhaustion. A feeling of discomfort, distension or bloating was reported in 170 (80.2 %) cases, while tension ascites requiring laparocentesis was diagnosed in 171 (80.7 %) patients on objective examination. Jaundice was characteristic of 116 (54.7 %) cases. 77 (36.3 %) patients complained of oedema of various localisations. 70 (33.0 %) people had nausea, which was also accompanied by vomiting.

Almost half of the study participants (107 (50.5 %) people) had significant comorbidities, which was reflected in their complaints. The most common medical conditions in patients were hypertension (46 (21.7 %) cases) and type 2 diabetes mellitus (48 (22.6 %) cases). Accordingly, during hospitalisation, patients complained of high blood pressure, palpitations, dry mouth, frequent urination, and dizziness. Patients with comorbidities, especially if they had more than one comorbidity, had a more severe general condition at the time of hospitalisation, which also harmed their prognosis.

The most common etiological factor of liver cirrhosis was excessive alcohol consumption and alcoholic liver disease that developed in this regard: alcohol was recognised as the cause of the disease in 131 (61.8 %) cases. Infections without concomitant alcoholic liver disease were the cause of cirrhosis in 38 (17.9 %) patients, including 11 (5.2 %) patients with viral hepatitis B and 15 (7.1 %) with viral hepatitis C. Viral hepatitis B and C in these cases were diagnosed earlier and documented in medical records or detected with a screening serological test during the current hospitalisation with subsequent verification of the infection by polymerase chain reaction. In 10 (4.7 %) patients, liver cirrhosis was caused by autoimmune disease. In 5 (2.4 %) cases, the aetiology of the disease was not established, and these patients were diagnosed with cryptogenic cirrhosis. In 27 people, there was a combination of alcohol and infections: in 24 (11.3 %), alcoholic liver disease was accompanied by viral hepatitis B, and in 3 (1.4 %) cases, by viral hepatitis C.

The number of patients with a fatal outcome in this study was 43 (20.3 %). Among those who died, the period from hospitalisation to death was ( $35.6 \pm 2.9$ ) days. The age and gender of patients who died did not differ statistically from those who were discharged from the hospital due to stabilisation ( $p > 0.05$ ).

To determine whether a particular aetiology of cirrhosis is associated with a poor prognosis, a statistical analysis was performed using the  $\chi^2$  method. It was found that the incidence of deaths among patients with cirrhosis of alcoholic, infectious (associated with hepatitis B and C), autoimmune and cryptogenic origin did not differ ( $p = 0.873$ ).

Complications of liver cirrhosis were diagnosed in 197 (92.9 %) patients. Bleeding from oesophageal varices was the most common (81 (38.2 %)). Acute-on-chronic liver failure (ACLF) was almost as common among the study participants, which, according to the Asia Pacific Association

for the Study of the Liver, is a case of acute liver failure that develops in the setting of chronic liver damage and is usually manifested by coagulopathy and jaundice [10]. ACLF was observed in 77 (36.3 %) patients. Hepatic encephalopathy occurred in 64 (30.2 %) cases, and spontaneous bacterial peritonitis in 48 (22.6 %). Hepatorenal syndrome and reactive pleurisy were the least common: 28 (13.2 %) and 12 (5.7 %) cases, respectively.

Pearson correlation analysis was used to determine the impact of cirrhosis complications on the lethal outcome during hospitalisation. It was found that complications such as bleeding from oesophageal varices and pleural effusion during hospitalisation were not associated with an increased mortality rate ( $p = 0.21$  and  $p = 0.25$ , respectively). However, for other complications, the associations were confirmed. In particular, hepatic encephalopathy ( $r = 0.43$ ,  $p = 0.001$ ), ACLF ( $r = 0.47$ ,  $p = 0.001$ ) and hepatorenal syndrome ( $r = 0.49$ ,  $p = 0.001$ ) had a positive medium-strength association with mortality in cirrhosis. Conditions such as ascites and spontaneous bacterial peritonitis were characterised by a positive correlation of low strength ( $r = 0.18$ ,  $p = 0.006$  and  $r = 0.23$ ,  $p = 0.041$ , respectively). It was also found that the presence of more than one complication in a patient with cirrhosis is a negative prognostic sign ( $p < 0.05$ ).

When analysing the laboratory data presented in the medical records, certain common patterns were identified that are typical for haematological and biochemical parameters of patients with decompensated liver cirrhosis. In particular, pancytopenia, decreased serum sodium concentration, increased total bilirubin, decreased serum concentration of total protein, albumin and prothrombin, and increased urea and creatinine levels were characteristic of the liver study participants. To determine whether there was a relationship between laboratory values and disease outcomes, all laboratory data presented in the medical records were systematised and analysed statistically using multiple analysis methods (Cox regression): haematological parameters (red blood cell (RBC) and white blood cell (WBC) counts, haemoglobin concentration, haematocrit level, red cell distribution width (RDW), absolute and relative numbers of neutrophils, lymphocytes, monocytes, eosinophils, and basophils), biochemical parameters (total and direct bilirubin, total serum protein and albumin, creatinine, urea), electrolytes (sodium (Na) and potassium (K)), correlogram (prothrombin and INR). The worst laboratory values were selected for statistical analysis. The results of the analysis are presented in Table 1.

Thus, a decrease in the total leukocyte count below the laboratory reference in the blood of patients with decompensated cirrhosis taken during the first 72 hours of hospital stay is the most important predictor of death during hospitalisation. In participants with leukaemia, the likelihood of death can be up to 10 times higher than in patients without it. The prognostic significance of total bilirubin levels is less pronounced, but statistically significant, with an elevation in this parameter increasing the risk of death by about 1.5 times. The remaining parameters did not demonstrate clinical significance as predictors of adverse outcomes, as even with a low probability of statistical error, the HR for these laboratory data did not exceed 1.

A common approach in hepatology is to use standardised scales to determine the risks of an unfavourable prognosis in patients with cirrhosis. In addition to the CTP scale, which was widely used by doctors at the University Hospital Centre “Mother Teresa”, there are other scales with a high level of sensitivity and specificity for prognosis. In particular, these are various modifications of the MELD scale: the classic one, which assesses the levels of creatinine, bilirubin and INR, as well as the presence of haemodialysis in the history; MELD-Na, which additionally evaluates the level of sodium; iMELD, which includes the level of sodium and the patient’s age; MELD 3.0 (updated MELD), which, in addition to creatinine, bilirubin and INR, also includes sodium, albumin and gender. For risk stratification, there is also the MESO index, which is defined as the ratio of the MELD index to

the sodium level expressed in mmol/L; and the UKELD score, which is essentially an analogue of the MELD-Na index without assessing the presence of a recent history of haemodialysis.

It is still uncertain which laboratory values are more informative for the calculation of the above indices: the results of tests obtained within the first 24 hours of hospitalisation or those obtained later, within 48–72 hours of hospitalisation, should be considered. To find the optimal period for laboratory tests to determine the prognosis in hospitalised patients with decompensated cirrhosis, a ROC analysis was performed. The indices calculated based on laboratory characteristics of patients on the first day and from the second to third day after hospitalisation were compared. The results of the analysis are presented in Table 2.

**Table 1 — Predictors of mortality in hospitalised patients with decompensated liver cirrhosis**

Indicator	B	SE	p	HR	95% CI	
					Lower	Upper
RBC	0.202	0.231	0.382	1.224	0.778	1.923
Haemoglobin	-0.411	0.277	0.138	0.663	0.385	1.142
Haematocrit	0.108	0.093	0.243	1.114	0.929	1.336
WBC	1.438	0.478	0.003	4.212	1.651	10.744
RDW	0.037	0.109	0.73	1.038	0.839	1.285
Neutrophils, abs.	-1.694	0.566	0.003	0.184	0.061	0.557
Neutrophils, %	0.064	0.055	0.244	1.066	0.957	1.187
Lymphocytes, abs.	-0.164	0.469	0.726	0.848	0.339	2.126
Monocytes, %	-0.08	0.088	0.359	0.923	0.777	1.096
Eosinophils, abs.	-9.183	3.927	0.19	0	0	0.226
Eosinophils, %	0.551	0.27	0.041	1.735	1.022	2.944
Basophils, abs.	9.118	8.676	0.293	9115.109	0	2.212
Basophils, %	-2.485	1.381	0.072	0.083	0.006	1.248
Total bilirubin	0.267	0.12	0.026	1.306	1.032	1.653
Direct bilirubin	-0.31	0.171	0.069	0.734	0.525	1.025
Albumin	-0.102	0.413	0.805	0.903	0.402	2.031
Total protein	-0.01	0.308	0.974	0.99	0.541	1.812
Urea	0.018	0.007	0.006	1.018	1.005	1.031
Creatinine	0.199	0.238	0.404	1.22	0.765	1.947
Na	-0.107	0.046	0.02	0.898	0.821	0.983
K	-0.412	0.291	0.157	0.663	0.375	1.171
Prothrombin	-0.076	0.04	0.057	0.927	0.857	1.002
INR	-0.832	0.834	0.318	0.435	0.085	2.229

**Table 2 — Comparison of the informativeness of prognostic models obtained within 24 and 48–72 hours of hospitalisation**

	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	AUROC	95% CI
CTP score	10.5	83.7	74	0.859 ± 0.030	0.799–0.919
MELD score	18.5	86	65.1	0.877 ± 0.028	0.821–0.932
MELD-Na	24	81.4	80.5	0.889 ± 0.026	0.837–0.940
MESO	15.75	81.4	79.3	0.884 ± 0.027	0.831–0.936
iMELD	44.85	79.1	79.9	0.874 ± 0.028	0.820–0.928
UKELD	54.85	74.4	71.6	0.841 ± 0.031	0.780–0.903
MELD 3.0	23.5	76.7	75.7	0.887 ± 0.024	0.839–0.935

Higher values of area under the ROC curve (AUROC) were found when comparing the prognostic models (MELD 3.0, MELD-Na) during the first 24 and 48–72 hours of the follow-up period ( $p > 0.05$ ). When comparing each of the prognostic models in two different time intervals, a significant increase in AUROC for all models was found over the next 48–72 hours. Thus, for the most accurate prediction of the outcome of hospitalisation in patients with decompensated cirrhosis, the MELD 3.0 and MELD-Na scores calculated based on laboratory values obtained during 48–72 hours of hospital stay should be used. If it is not possible to use the MELD 3.0 and MELD-Na scales for any reason (lack of or invalid laboratory data, etc.), it is acceptable to use scales other than the original MELD score, as the results of ROC analysis indicate sufficient sensitivity and specificity. The specificity of the original MELD score is rather low, which can lead to a high number of false-positive results.

## Discussion

The demographic and etiological characteristics of the patients included in this study are comparable to the large-scale CANONIC (2010–2011) and PREDICT (2017–2018) studies of liver cirrhosis, which involved a total of about 3,000 participants. This confirms the representativeness of this study [11, 12].

The study results reflect the dynamic changes in the aetiology of liver cirrhosis that have occurred in Western countries over the past few decades. In particular, the prevalence of liver cirrhosis caused by viral hepatitis has significantly decreased. According to S.L. Friedman and M. Pinzani [13], the main reasons are the introduction of mass vaccination against hepatitis B and the development of effective antiviral treatment, which is widely used for hepatitis B and C. It is also worth noting the effectiveness of government strategic measures to prevent the spread of sexually transmitted and blood-borne infections. Accordingly, in this study, only one-third of patients had virus-induced cirrhosis.

M. Roerecke et al. [14] emphasise the growing importance of excessive alcohol consumption in the development of liver cirrhosis. The study found that women have a higher risk of developing alcoholic cirrhosis compared to men, even when drinking less alcohol. Scientists note the influence of other factors such as genetic predisposition, weight, and the presence of metabolic disorders. S.L. Friedman and M. Pinzani [13] also emphasise the important role of metabolic disorders and non-alcoholic fatty liver disease in the development of cirrhosis. However, patients with non-alcoholic fatty liver disease were not included in this study, which may indicate both insufficient alertness of physicians to this pathology and its relatively low prevalence in the Albanian population.

P.L. Wang et al. [15] points out that compensated liver cirrhosis is rarely the direct cause of death in patients. In this cohort, concomitant cardiovascular disease and non-liver-related cancers are more common causes of death. However, the convincing epidemiological data published by D.Q. Huang et al. [16] show that the proportion of cases of decompensated cirrhosis is increasing, while the share of compensated cirrhosis is decreasing. The mortality rate in decompensated cirrhosis depends on the severity of the disease and varies from 1 to 57 %. This necessitates more active detection of the

disease in the early stages. D.L. Shawcross et al. [17] believe that primary care specialists must pay much more attention to the diagnosis of liver disease. In particular, family physicians should identify the initial signs of hepatic encephalopathy in their patients. The present study did not analyse whether there was an association between the poor prognosis of cirrhosis and the timeliness of diagnosis, as this information was not available in the patient's medical records.

According to G. Sebastiani et al. [18], cirrhosis caused by the hepatitis C virus has the most unfavourable course and leads to death most often compared to other etiological factors, but in this study, the aetiology did not affect the prognosis of the disease. The relationship between the presence of complications and mortality in patients with decompensated cirrhosis is currently being widely studied. M.S. Garcia et al. [19] emphasise the prognostic significance of such complications as ACLF, which is confirmed by this study. Rapid deterioration of the patient's condition in a short period in the absence of treatment leads to multiorgan failure and death, and therefore requires careful monitoring and constant correction of prescriptions by medical staff. One of the possible ways to improve the quality of medical care is using machine learning to determine the most optimal approaches to therapy. This is what M.S. Garcia et al. [19] demonstrate in their study.

A few years ago, bleeding from the upper gastrointestinal tract in patients with cirrhosis was a serious predictor of poor prognosis, but the situation has changed in recent years. C.R.A. Lesmana et al. [20] provided a detailed analysis of strategies for managing oesophageal varices that have reduced mortality rates. First of all, it is the introduction of effective screening. Although oesophagogastroscopy is still considered the gold standard for diagnosis, non-invasive methods can be used in resource-limited settings, including ultrasound assessment of the spleen diameter, platelet count, and measurement of liver stiffness using Fibroscan®. Non-selective beta-blockers should be used as primary prevention, although these drugs have certain limitations in patients with decompensated cirrhosis. Last, but not least, is the availability of endoscopic treatments and radiotherapy interventions. All these factors have led to the effective treatment of bleeding from oesophageal varices in patients with liver cirrhosis, which was reflected in the results of this study.

Following K. Gupta et al. [21], acute kidney injury in patients with liver cirrhosis can be caused not only by hepatorenal syndrome but also by other mechanisms: toxic effects of medications, concomitant renal disease, or pre-renal azotaemia. Scientists also point to the development of new approaches to the treatment of acute renal failure in such patients: the use of vasopressors (terlipressin, norepinephrine, etc.), the formation of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt, and haemodialysis with the additional use of albumin are effective. Further implementation of these techniques in medical practice should reduce mortality caused by hepatorenal syndrome.

In addition to the prognostic scales used in this study, there are other scales for patients with liver damage. In particular, these include Fibrosis 4, FibroTest/FibroSure, AST to platelet ratio index, as well as instrumental diagnostic methods: liver elastography, and standard ultrasound. However, as noted by A. Smith et al. [22], the use of these



methods has no prognostic value. The scope of their use is to answer the question of whether cirrhosis is present and, if so, whether it is minimal or significant. That is why these indicators were not analysed in this study.

The prognostic value of the CTP scale is significantly lower than that of the MELD-Na scale, as reflected in several recent publications [23–25]. The effectiveness of the MELD 3.0 scale has been the subject of fewer scientific articles, so this study contains significant scientific novelty in this area. A topical issue that is being widely studied is the period of laboratory sample collection for the calculation of indices and risk stratification. According to the findings of L. Fayad et al. [26], when comparing the MELD 3.0, MELD-Na, MESO, and iMELD scales with each other, the accuracy of prediction is significantly improved when using indicators obtained 48 hours after hospitalisation compared to the results of admission tests. The same conclusion was made based on the results of this study.

Among the markers that may have prognostic value, but were not analysed in this study, is sarcopenia. Following a study by X. Zeng et al. [27], skeletal muscle wasting in patients with decompensated liver cirrhosis is associated with an unfavourable prognosis. T.H. Tranah et al. [28] also note the relationship between hyperammonaemia and mortality, which occurs even in patients with compensated cirrhosis. In this study, these indicators were not analysed, which may be an area for future research.

## Conclusions

The mortality rate in liver cirrhosis during hospitalisation in decompensated patients is high and amounts to almost 21 %. The predominance of alcohol-related cirrhosis in study participants (61.3 %) indicates the need to develop a strategy to combat alcoholism at the systemic level. Viral hepatitis B and C, detected in about 20 % of patients, also require early diagnosis and timely provision of isotropic therapy.

The most common complication of decompensated liver cirrhosis is bleeding from varicose veins of the gastrointestinal tract (36.6 % of cases). However, effective approaches to the treatment have been introduced, and the presence of this complication does not increase the likelihood of death. The most dangerous complications of liver cirrhosis at the moment are hepatic encephalopathy, ACLF and hepatorenal syndrome, and to a lesser extent, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. Accordingly, rapid deterioration, sudden onset of jaundice, abdominal pain, uremia, confusion, delirium, and anuria in the emergency department should be considered as symptoms indicating a poor prognosis and requiring a more active approach to patient management.

When assessing laboratory parameters, attention should be paid to the white blood cell count, as the presence of leukaemia significantly worsens the prognosis. However, the other parameters are only relevant in a comprehensive assessment using standardised scales, as no other marker is prognostically relevant alone.

Of all the various indices for risk stratification, the MELD 3.0 and MELD-Na scales provide the most accurate prognosis. MELD 3.0 and MELD-Na are more objective than the CTP scale and also consider the largest number of laboratory parameters, which indicates the importance

of a comprehensive assessment of the patient's condition. To calculate the indices, laboratory values obtained within 48–72 hours of hospitalisation should be used, which is more accurate than tests from the first 24 hours of hospitalisation.

Implementation of this information into practice is a priority for healthcare practitioners while for the scientific community, the direction for future research is to identify optimal treatment strategies to reduce mortality in patients with cirrhosis.

## References

1. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis*. *J Hepatol*. 2018. 69(2). 406–460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024.
2. Moon A.M., Singal A.G., Tapper E.B. *Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020. 18(12). 2650–2666. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.060.
3. Santantonio T., Lo Caputo S., Germinari C., Squarcione S., Greco D. et al. *Prevalence of hepatitis virus infections in Albanian refugees*. *Eur J Epidemiol*. 1993. 9(5). 537–540. doi: 10.1007/BF00209532.
4. Zehender G., Shkjezi R., Ebranati E., Gabanelli E., Abazaj Z. et al. *Reconstruction of the epidemic history of hepatitis B virus genotype D in Albania*. *Infect Genet Evol*. 2012. 12(2). 291–298. doi: 10.1016/j.meegid.2011.11.009.
5. Kondili L.A., Cuko L., Chionne P., Candido A., Madonna E. et al. *Hepatitis B, C and Delta virus infections in Albanian patients with chronic liver disease: Evaluation of possible changes during the last 10 years*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010. 22(2). 167–171. doi: 10.1097/MEG.0b013e328330d410.
6. Resuli B., Sallaku A. *Hepatocellular carcinoma in Albania: Incidence and risk factors*. *Int J Sci Res*. 2016. 5(1). 1178–1183.
7. Kraja B., Sina M., Mone I., Pupuleku F., Babameto A. et al. *Predictive value of the model of end-stage liver disease in cirrhotic patients with and without spontaneous bacterial peritonitis*. *Gastroenterol Res Pract*. 2012. 539059. doi: 10.1155/2012/539059.
8. Kraja B., Mone I., Akshija I., Koçollari A., Prifti S., Burazeri G. *Predictors of oesophageal varices and first variceal bleeding in liver cirrhosis patients*. *World J Gastroenterol*. 2017. 23(26). 4806–4814. doi: 10.3748/wjg.v23.i26.4806.
9. Cuko L., Tafaj I., Babameto A., Idrizi A., Hysenj A., Dogjani A. *Spontaneous bacterial peritonitis in decompensated liver cirrhosis. A retrospective study*. *Acad J Health Sci*. 2023. 38(5). 67–72. doi: 10.3390/livers2030018.
10. Kozłowski P., Parfieniuk-Kowerda A., Tarasik A., Janusz-kiewicz M., Czauż-Andrzejuk A. et al. *Occurrence and clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in the north-eastern Poland*. *Przegl Epidemiol*. 2017. 71(3). 405–415.
11. Taukeleva S.A., Toguzbaeva D.E. *Frequency of detectability of larynx pathology among patients with chronic diseases of the gastrointestinal tract*. *Mediterran J Soc Sci*. 2014. 5(23). 2612–2615. doi: 10.5901/mjss.2014.v5n23p2612.
12. Datsko V.A., Fedoniuk L.Y., Ivankiv Y.I., Kurylo K.I., Vol-ska A.S. et al. *Experimental cirrhosis: liver morphology and function*. *Wiad Lek*. 2020. 73(5). 947–952. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32386374/>.
13. Friedman S.L., Pinzani M. *Hepatic fibrosis 2022: Unmet needs and a blueprint for the future*. *Hepatol*. 2022. 75(2). 473–488. doi: 10.1002/hep.32285.

14. Roerecke M., Vafaei A., Hasan O.S.M., Chrystoja B.R., Cruz M. et al. Alcohol consumption and risk of liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2019. 114(10). 1574–1586. doi: 10.14309/ajg.000000000000340.
15. Wang P.L., Djerboua M., Flemming J.A. Cause-specific mortality among patients with cirrhosis in a population-based cohort study in Ontario (2000–2017). *Hepatol Commun.* 2023. 7(7). e00194. doi: 10.1097/HC9.000000000000194.
16. Huang D.Q., Terrault N.A., Tacke F., Gluud L.L., Arrese M. et al. Global epidemiology of cirrhosis — aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023. 20(6). 388–398. doi: 10.1038/s41575-023-00759-2.
17. Shawcross D.L., Dunk A.A., Jalan R., Kircheis G., de Knegt R.J. et al. How to diagnose and manage hepatic encephalopathy: A consensus statement on roles and responsibilities beyond the liver specialist. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016. 28(2). 146–152. doi: 10.1097/MEG.0000000000000529.
18. Sebastiani G., Gkouvatso K., Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2014. 20(32). 11033–11053. doi: 10.3748/wjg.v20.i32.11033.
19. Garcia M.S., Agarwal B., Mookerjee R.P., Jalan R., Doyle G. et al. An accurate data preparation approach for the prediction of mortality in ACLF Patients using the CANONIC Dataset. In: *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Berlin, EMBC, 2002.* doi: 10.1109/EMBC.2019.8857239.
20. Lesmana C.R.A., Raharjo M., Gani R.A. Managing liver cirrhotic complications: Overview of oesophageal and gastric varices. *Clin Molec Hepatol.* 2020. 26(4). 444–460. doi: 10.3350/cmh.2020.0022.
21. Gupta K., Bhurwal A., Law C., Ventre S., Minacapelli C.D. et al. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2021. 27(26). 3984–4003. doi: 10.3748/wjg.v27.i26.3984.
22. Smith A., Baumgartner K., Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2019. 100(12). 759–770.
23. Mosidze E.E., Mshvildadze V., Legault J., Berashvili D.T., Bakuridze L.A. et al. Biosynthesis of silver nanoparticles using various plant methanolic extracts. *Azerb Pharm Pharmacother J.* 2022. 22(1). 25–30.
24. Tamm T., Zulfiharov I., Mamontov I., Kramarenko K., Zakharchuk O. et al. Peculiarities of Liver Histostructure and Cholelithiasis in Partially Restored Bile Duct. *Surg East Eur.* 2021. 10(4). 452–459. doi: 10.34883/PI.2021.10.4.013.
25. Hoang Y.T.T., Nguyen Y.T., Vu L.T., Bui H.T.T., Nguyen Q.V. et al. Association of ADH1B rs1229984, ADH1C rs698, and ALDH2 rs671 with Alcohol abuse and Alcoholic Cirrhosis in People Living in Northeast Vietnam. *Asian Pacif J Cancer Prevent.* 2023. 24(6). 2073–2082. doi: 10.31557/APJCP.2023.24.6.2073.
26. Fayad L., Narciso-Schiavon J.L., Lazzarotto C., Ronsoni M.F., Wildner L.M. et al. The performance of prognostic models as predictors of mortality in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Ann. Hepatol.* 2015. 14(1). 83–92. doi: 10.1016/S1665-2681(19)30804-X.
27. Zeng X., Shi Z.W., Yu J.J., Wang L.F., Luo Y.Y. et al. Sarcopenia as a prognostic predictor of liver cirrhosis: A multicentre study in China. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2021. 12(6). 1948–1958. doi: 10.4254/wjh.v15.i5.649.
28. Tranah T.H., Ballester M.P., Carbonell-Asins J.A., Ampuero J., Alexandrino G. et al. Plasma ammonia levels predict hospitalisation with liver-related complications and mortality in clinically stable outpatients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2022. 77(6). 1554–1563. doi: 10.1016/j.jhep.2022.07.014.

Received 01.02.2024

Revised 12.02.2024

Accepted 23.02.2024 ■

**Information about authors**

L. Cuko, Associate Professor, the Head of the Department of Clinical Semiology and Imaging, University Hospital Centre "Mother Teresa", Tirana, Albania; e-mail: cukoL21@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5521-7870>

E. Sadiku, Associate Professor at the Department of Internal Medicine, University Hospital Centre "Mother Teresa", Tirana, Albania; e-mail: sadikue@aol.com; <https://orcid.org/0009-0007-1511-4560>

A. Hysenj, PhD in Medicine, Lecturer at the Department of Internal Medicine, University Hospital Centre "Mother Teresa", Tirana, Albania; e-mail: hysenjarinda@aol.com; <https://orcid.org/0000-0001-8001-8574>

I. Tafaj, MD, Lecturer at the Department of Internal Medicine, University Hospital Centre "Mother Teresa", Tirana, Albania; e-mail: irgentaf3@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-3743-6839>

A. Idrizi, Professor at the Department of Internal Medicine, University Hospital Centre "Mother Teresa", Tirana, Albania; e-mail: al\_idrizi@outlook.com; <https://orcid.org/0000-0003-1157-2285>

**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.** All authors contributed to the study concept and design. L. Cuko, I. Tafaj, A. Hysenj — material preparation, data collection, analysis; E. Sadiku, A. Idrizi — the first draft of the manuscript. All authors commented on previous versions of the manuscript, read and approved the final manuscript.

Cuko L., Sadiku E., Hysenj A., Tafaj I., Idrizi A.  
University Hospital Center "Mother Teresa", Tirana, Albania

### Декомпенсований цирроз печінки: оцінка ускладнень і смертності в госпіталізованих пацієнтів

**Резюме. Актуальність.** Цирроз печінки є тяжким захворюванням, яке призводить до смерті, якщо його не лікувати. Серед госпіталізованих пацієнтів наявний високий рівень смертності, а сучасні методи оцінки прогнозу значно відрізняються. Дослідження спрямоване на вивчення ускладнень і предикторів смертності у хворих, госпіталізованих з приводу декомпенсованого циррозу до центра третинної медичної допомоги в Тірані, Албанія. **Матеріали та методи.** У ретроспективне дослідження було включено 212 пацієнтів віком (58,67 ± 10,09) року: 174 (82,1 %) чоловіки та 38 (17,9 %) жінок. Для оцінки тяжкості стану та стратифікації ризику використовували шкали Child-Turcotte-Pugh, MELD, MELD-Na, MELD 3.0, iMELD, MESO, UKELD. Кількість хворих із летальним наслідком становила 43 (20,3 %) особи. **Результати.** Серед пацієнтів із різними етіо-

логічними факторами циррозу печінки летальність вірогідно не відрізнялася ( $p = 0,873$ ). Наявність печінкової енцефалопатії (0,43;  $p = 0,001$ ), синдрому гострої та хронічної печінкової недостатності ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,001$ ) та гепаторенального синдрому ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,001$ ), меншою мірою асцити ( $r = 0,18$ ;  $p = 0,006$ ) та спонтанного бактеріального перитоніту ( $r = 0,23$ ;  $p = 0,041$ ) була маркером несприятливого прогнозу госпіталізації. Також ризик смерті збільшувався при наявності лейкоїї (коефіцієнт ризику = 4,21 (1,65; 10,74),  $p = 0,003$ ). **Висновки.** Дані шкал MELD 3.0 і MELD-Na, розраховані на основі лабораторних показників, отриманих протягом 48–72 годин після госпіталізації, виявилися найбільш прогностично значущими ( $p < 0,05$ ). **Ключові слова:** гепатологія; смертність; шкала Child-Turcotte-Pugh; шкала MELD; печінкова недостатність; фіброз печінки

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

## Metabolic abnormalities in patients with non-alcoholic fatty liver disease with immune response to SARS-CoV-2

**Abstract. Background.** It is known that severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) can directly infect hepatocytes. At the same time, overweight and obesity are surrogate markers of the adverse effects of coronavirus disease 2019 (COVID-19). The purpose of the study: to evaluate changes in lipid and carbohydrate metabolism and their indices in the serum of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with an immune response to SARS-CoV-2. **Materials and methods.** We studied 37 patients with NAFLD who had IgG to SARS-CoV-2. All patients were divided into two groups: group I consisted of 19 participants who were PCR-negative for SARS-CoV-2, group II included 18 patients who had COVID-19, as confirmed by PCR testing. The content of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), glucose, low-density lipoprotein cholesterol, very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C), atherogenicity coefficient, insulin resistance indices (HOMA-IR), TG to glucose (TG/Gly) and TG to HDL-C (TG/HDL-C) ratio were assessed in all patients. **Results.** Among patients with NAFLD with an immune response to SARS-CoV-2, dyslipidemia manifested by a probable increase in the median TG content in groups I and II by 2.5 and 3.4 times ( $p = 0.0001$ ), respectively; TC — by 1.2 times ( $p = 0.0425$ ) in both groups, with a tendency to increase; VLDL-C — by 1.8 ( $p = 0.010$ ) and 2.5 times ( $p = 0.0022$ ), respectively, and a decrease in the median content of HDL-C by 1.7 ( $p = 0.0016$ ) and 1.9 times ( $p = 0.0008$ ), respectively, in blood serum. The identified changes led to a statistically significant increase in the median atherogenicity coefficient in groups I and II — by 2.2 ( $p = 0.0036$ ) and 2.5 times ( $p = 0.007$ ). An increase in the HOMA-IR did not have a statistically significant difference between the groups: in group I, this index increased by 3.1 times ( $p < 0.05$ ) compared with the controls, in group II — by 3 times ( $p < 0.05$ ). In addition, patients in both groups had a statistically significant increase in TG/Gly and TG/HDL-C ratio compared to controls. However, the detected changes were more pronounced in group II, where TG/Gly and TG/HDL-C levels were 1.5 ( $p = 0.038$ ) and 1.9 times ( $p = 0.035$ ), respectively, higher than in group I. **Conclusions.** Patients with an immune response to SARS-CoV-2 with NAFLD have disorders of lipid and carbohydrate metabolism. At the same time, the signs of dyslipidemia were more pronounced in participants with a history of SARS-CoV-2. TG/Gly and TG/HDL-C ratio should be included in the diagnostic algorithm for assessing insulin resistance in patients with COVID-19 who are overweight or obese.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease; SARS-CoV-2; lipid metabolism; carbohydrate metabolism

### Introduction

Since 2019, the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the novel coronavirus CoV-2 (SARS-CoV-2) in severe acute respiratory syndrome (SARS), has led to a major global health and economic crisis in a few months. As of April 2022, more than 507 million confirmed cases were reported worldwide, with nearly 6.2 million deaths in 189 countries [1]. Liver damage in COVID-19 may cor-

relate with the overall severity of the disease and serve as a prognostic factor for the development of acute respiratory distress syndrome [2]. In addition, some studies have shown that the presence of pre-existing liver disease in patients with COVID-19 contributes to poor clinical outcomes and should be taken seriously during treatment, particularly in liver transplant patients [3] with cirrhosis, acute liver injury [4] and COVID-19, due to an altered immune status



and susceptibility to disease. Therefore, further research in patients with liver disease requires a better understanding of the pathogenesis and optimal treatment of COVID-19. Severe liver damage was observed in 58–78 % of patients with severe clinical manifestations. Thus, liver damage is a surrogate marker of the adverse effects of COVID-19 [4, 5]. In addition, existing liver diseases such as chronic viral hepatitis, steatohepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma are independent risk factors for the severity and mortality of the disease [6, 7]. However, most studies have suggested that angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) may be low or absent in hepatocytes, and its expression was greater in biliary cells than in hepatocytes. Through ultrastructural examination, a recent study has shown that typical coronavirus particles can be found in the cytoplasm of hepatocytes from COVID-19 patients, indicating that SARS-CoV-2 is able to directly infect hepatocytes in some cases [8]. Thus, whether liver damage is caused by direct viral impact, immune-mediated liver damage due to severe inflammatory response/systemic inflammatory response syndrome, hypoxic changes caused by respiratory failure, vascular changes due to coagulopathy, endotheliitis, or cardiac congestion with right-sided heart failure, drug-induced liver damage, and exacerbation of underlying liver disease remains unknown (Fig. 1) [5, 9].

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with SARS-CoV-2 infection is associated with impaired lipid metabolism, namely, increased serum fatty acid concentrations, increased fatty acid synthesis in the liver, and abnormal  $\beta$ -oxidation. 60 % of triglycerides (TG) in the liver are formed from absorbed unesterified fatty acids. In NAFLD, lipid intake exceeds lipid utilization, as there is increased fatty acid absorption, increased TG lipolysis in adipose tissue, and increased *de novo* lipogenesis in the liver. Increased *de novo* lipogenesis is associated with upregulation of fatty acid synthase, elongase 6, and sterol-CoA desaturase, and these 3 enzymes are regulated by important transcription factors such as sterol regulatory element-binding protein (SREBP), liver X receptor, and carbohydrate response ele-

ment-binding protein [9, 10]. Hypolipidemia is a rare condition, and it can be caused by a genetic change or secondary factors such as a viral infection. For example, in patients infected with SARS-CoV-2, liver function is damaged and thereby high- (HDL) and low-density lipoprotein (LDL) biosynthesis is reduced by decreasing the outflow and transport of cholesterol, but the virus can also change vascular permeability, causing leakage of cholesterol molecules into tissues such as alveolar spaces, with the formation of exudate.

Recently, the triglyceride-glucose (TG/Gly) and the TG/HDL-C ratio have been actively used as indicators for assessing insulin resistance. TG/Gly is the ratio of fasting blood glucose to TG [10]. A positive correlation between the TG/Gly index and insulin resistance has been shown. Compared with the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and the hyperinsulinemic-euglycemic clamp, TG/Gly is a new and reliable alternative index for assessing IR. In addition, an increase in TG/HbA1c is associated with an increased risk of developing type 2 diabetes, and this index is positively correlated with coronary artery calcification and is an effective indicator for predicting the progression of cardiovascular disease [11]. A study of 9,764 middle-aged and elderly Chinese adults (mean age 56 years) showed that compared to other blood lipid markers, TG/HDL-C may be a better indicator for assessing insulin resistance and diabetes. TG/HDL-C was used as a surrogate indicator of insulin resistance in people with pulmonary hypertension without a history of diabetes and TG/HDL-C > 3.0 was an indicator of IR [10].

IR, oxidative stress, and inflammatory processes play an important role in the development of NAFLD/non-alcoholic steatohepatitis (NASH). It is assumed that increased production of proinflammatory cytokines plays a special role in the pathogenesis of liver IR. The involvement of the liver in immune reactions and inflammation is an important aspect of the pathophysiology of NAFLD. Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) has been shown to enhance IR, activate lipogenesis in the liver and increase serum TG levels, i.e., contribute to

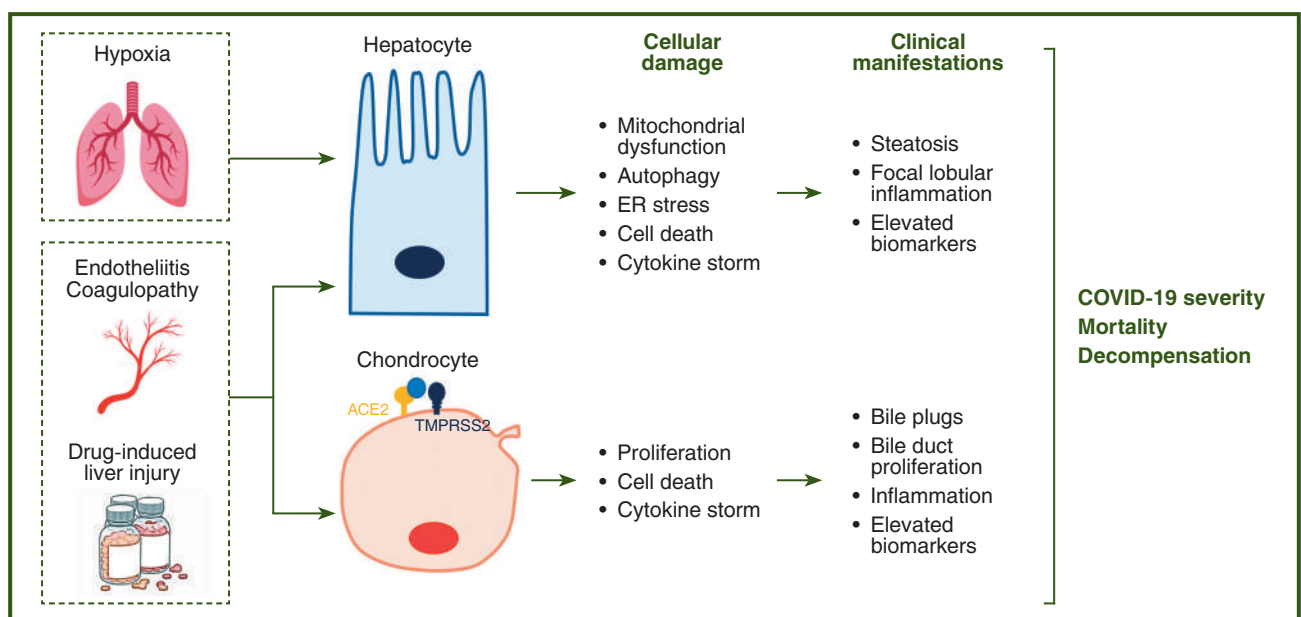


Figure 1 — Pathomechanisms of liver damage in SARS-CoV-2 infection

the main pathogenetic mechanisms of NAFLD/NASH [12, 13]. Recent studies have begun to shed light on the relationship between liver steatosis, which until now was considered a purely “metabolic disease,” and IR, which is associated with obesity and type 2 diabetes mellitus [7]. Patients with both NAFLD and metabolic syndrome have similar risk factors: obesity, IR, hypertension, hyperglycemia, and dyslipidemia [14]. Because of the crucial role of TG/Gly and TG/HDL-C in insulin resistance, this study aimed to use TG/Gly and TG/HDL-C to assess the risk of developing and progressing insulin resistance in patients with NAFLD.

**The purpose of the study** is to evaluate changes in lipid and carbohydrate metabolism and their indices in the serum of patients with non-alcoholic fatty liver disease with an immune response to SARS-CoV-2.

### Materials and methods

We examined 37 patients with NAFLD who had detected IgG to SARS-CoV-2 and were treated at the Department of Liver and Pancreas Diseases of the State Institution “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”. There were 31 (83.8 %) men and 6 (16.2 %) women, with a median age of 43 (36; 54) years. Group I consisted of 19 patients who were PCR-negative for SARS-CoV-2. Group II included 18 patients with COVID-19, as confirmed by the polymerase chain reaction. Patients in both groups were vaccinated against coronavirus. The control group consisted of 20 practically healthy individuals. The study was performed in compliance with the basic bioethical provisions of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (April 4, 1997), the World Medical Association Declaration of Helsinki on the Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (extract from protocol No. 2 dated April 19, 2021).

Lipid and carbohydrate metabolism was assessed using venous blood taken in the morning on an empty stomach. Serum levels of total cholesterol (TC), TG, HDL-C, and glucose were determined using Cormay reagent kits (Poland) on a Stat Fax 4500 biochemical analyzer (Awareness Technology, USA). Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) and atherogenicity coefficient (AC) were calculated according to the formula of W.T. Friedewald and co-authors. TG/Gly

and TG/HDL-C ratios were calculated by dividing the serum concentration of TG by glucose and TG by HDL-C measured in mmol/l.

The level of insulin in blood serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using test systems of the Chema company (Ukraine). HOMA-IR was calculated according to the formula:  $HOMA-IR = \text{fasting glucose (mmol/l)} \times \text{fasting insulin } (\mu\text{U/ml}) / 22.5$ . ELISA was performed using Stat Fax 303 Plus analyzer (USA), on which optical density was measured at a wavelength of 450 nm.

Statistical processing of the results was performed using the Statistica 10.0 software package. The compliance of the data distribution with the law of normal distribution was checked using the Shapiro-Wilk method. The median (Me), lower (Q1) and upper (Q3) quartiles were used to describe the data. The comparison of indicators between groups was carried out using a nonparametric method (Mann-Whitney U test). Statistical significance was assessed at a level not lower than 95.0 % ( $p < 0.05$ ).

### Results

The analysis of the data showed statistically significant differences in most lipid metabolism parameters in patients of both groups compared to the controls. However, the most profound lipid metabolism disorders were characteristic of patients of group II (Table 1).

Researchers observed the presence of hypolipidemia associated with SARS, which was manifested by low levels of TG, TC, HDL, and LDL in the blood serum (active phase of the disease) [15]. Alterations in fatty acid metabolism in patients with NAFLD (data presented above) may also contribute to the development of dyslipidemia reported in COVID-19 [16]. In our study, dyslipidemia manifested by a significant increase in the median TG content in groups I and II by 2.5 and 3.4 times ( $p = 0.0001$ ), respectively; cholesterol — by 1.2 times ( $p = 0.0425$ ) in both groups, with a tendency to increase; VLDL — by 1.8 ( $p = 0.010$ ) and 2.5 times ( $p = 0.0022$ ), respectively, and a decrease in the median HDL content by 1.7 ( $p = 0.0016$ ) and 1.9 times ( $p = 0.0008$ ), respectively. The detected changes, in turn, led to a statistically significant increase in the median AC in groups I and II, by 2.2 ( $p = 0.0036$ ) and 2.5 times ( $p = 0.007$ ), respectively (Table 1).

It was found that patients of group I had a statistically significant increase in the TG/Gly ratio by 1.7 times. The median value was 0.21 (0.16; 0.30) compared to the control group:

**Table 1 — Biochemical indicators of serum lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease with immune response to SARS-CoV-2, Me (Q1; Q3)**

Biochemical indicator	Controls (n = 20)	Group I (n = 19)	Group II (n = 18)
TC, mmol/l	4.28 (4.01; 4.55)	4.98 (4.36; 5.62)*	4.49 (4.28; 5.29)
TG, mmol/l	0.54 (0.50; 0.62)	1.36 (0.90; 1.80)***	1.86 (1.15; 2.26)***
HDL-C, mmol/l	1.64 (1.42; 1.68)	0.96 (0.80; 1.12)***	0.83 (0.72; 0.97)***
LDL-C, mmol/l	2.63 (2.56; 2.97)	3.33 (2.83; 4.20)**	2.88 (2.55; 3.63)
VLDL-C, mmol/l	0.34 (0.17; 0.36)	0.62 (0.41; 0.82)**	0.85 (0.53; 1.03)**
AC	1.89 (1.74; 2.61)	4.13 (3.16; 5.44)***	4.79 (3.7; 5.58)**

**Notes: the probability of changes between the indicators in groups I and II compared to the control group: \* —  $p < 0.05$ ; \*\* —  $p < 0.01$ ; \*\*\* —  $p < 0.001$ .**

0.11 (0.10; 0.13) ( $p < 0.05$ ), while in patients of group II, an even greater increase in this index by 2.4 times was found, with a median of 0.35 (0.21; 0.45) ( $p < 0.05$ ) (Fig. 2).

There is an independent relationship between TG/HDL-C ratio and NAFLD, which is not associated with obesity and dyslipidemia, so TG/HDL-C level can be used as the best predictor of NAFLD. Our results showed an increase in the median of TG/HDL-C ratio in patients of group I by 3.6 times ( $p < 0.05$ ), which was 1.14 (0.76; 2.06), compared to the healthy controls: 0.32 (0.28; 0.34), and a statistically significant increase in group II by 6.8 times ( $p < 0.05$ ), where the median value was 2.20 (1.12; 3.19) (Fig. 3).

The difference in the levels of TG/Gly and TG/HDL-C between groups I and II was a statistically significant increase by 1.5 ( $p = 0.038$ ) and 1.9 times ( $p = 0.035$ ), respectively.

In patients with NAFLD, statistically significant differences in carbohydrate metabolism in terms of insulin and HOMA-IR were found: in group I, an increase by 2.5 times ( $p < 0.05$ ), in group II — by 2.4 times ( $p < 0.05$ ), and there was a significant increase in HOMA-IR compared to the control group (Table 2).

The conducted studies showed that HOMA-IR in 84.2 % of patients in group I and 94.4 % in group II was higher than 3.0. The medians were significantly different from the data in the control group, namely, there was an increase by 3.1 times ( $p < 0.05$ ) in group I and by 3.0 times ( $p < 0.05$ ) in group II.

## Discussion

One of the most well-known mechanisms of disease progression in NAFLD is steatosis. When the ability of hepatocytes to synthesize TG exceeds their ability to get rid of them, they accumulate inside them as fat. Although TG are not toxic themselves, their precursors such as VLC and other

metabolic byproducts like reactive oxygen species are toxic to hepatocytes. The accumulation of these byproducts is known as lipotoxicity [17]. Due to impaired lipid metabolism, patients with NAFLD experience intra- and intrahepatic lipid accumulation such as increased hepatic consumption of VLDL and VLDL synthesis, dysregulation of TG export, and decreased HDL and cholesterol levels. Inflammation also contributes to the production of cytokines, intestinal products (e.g., lipopolysaccharide), and hepatotoxic mediators that can worsen NAFLD if they affect hepatocytes [7, 10].

In patients with NAFLD who had SARS-CoV-2, lipid metabolism disorders worsen, namely, the content of VFAs in the blood serum can both increase and decrease, the synthesis of fatty acids in the liver with abnormal  $\beta$ -oxidation increases, and a greater percentage of TG in the liver is formed from absorbed non-esterified fatty acids. The metabolism of FFAs is as important for viruses as it is for eukaryotic cells. However, since viruses do not have enzymatic pathways to synthesize FFAs, they separate the machinery from host cells and manipulate the host cell's lipid metabolism to facilitate their assembly and replication without considering the consequences for the host. One of the virus strategies is to reprogram the host's fatty acid metabolism to provide the necessary fatty acid molecules for the synthesis of virion replication membranes. Isomers of SREBP are involved in this metabolic reprogramming. As an example of such reprogramming, Middle East respiratory syndrome coronavirus and flavivirus can manipulate host cellular lipid metabolism and reprogram *de novo* the SREBP-dependent lipogenesis pathway to enable its replication. Analysis of plasma lipids from patients with Ebola virus disease has shown that lipids are important for structural components of the viral membrane, signaling molecules, and as a source of energy. This

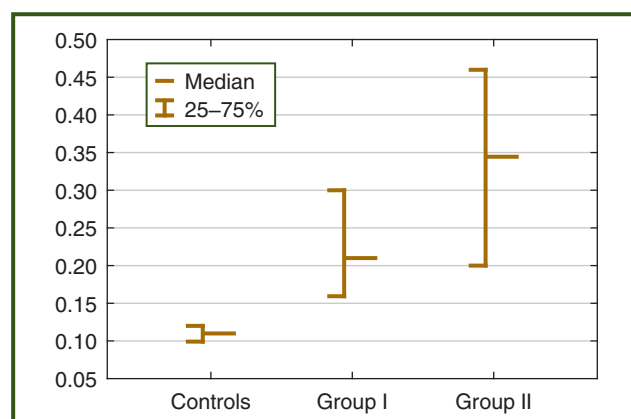


Figure 2 — Distribution of absolute TG/Gly values in patients with NAFLD with an immune response to SARS-CoV-2, Me (Q1; Q3)

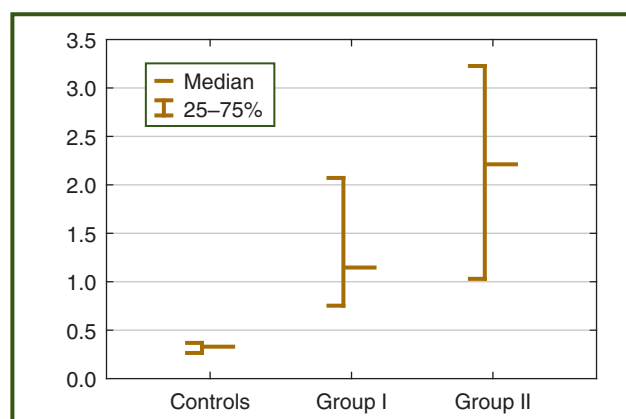


Figure 3 — TG/HDL-C levels in patients with NAFLD with an immune response to SARS-CoV-2, Me (Q1; Q3)

Table 2 — Indicators of carbohydrate metabolism in patients with NAFLD with an immune response to SARS-CoV-2, Me (Q1; Q3)

Biochemical indicators	Group I (n = 19)	Group II (n = 18)	Controls (n = 20)
Insulin, $\mu$ U/ml	27.7 (19.3; 39.1)*	25.9 (20.0; 38.7)*	11 (2.3; 19.4)
Glucose, mmol/L	5.3 (4.75; 5.35)	5.5 (4.6; 5.6)	4.4 (4.1; 4.7)
HOMA-IR	6.5 (4.15; 8.4)*	6.2 (4.5; 8.9)*	2.1 (1.4; 2.8)

Note. \* —  $p < 0.05$  compared to the control group.



suggests that altering the lipid homeostasis of host cells is a strategy of the virus to create a suitable environment for replication [9, 10].

The progression of metabolic disorders associated with obesity such as IR and dyslipidemia, inflammation contribute to the development of cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, fatty liver disease, which significantly impair the quality of life, reduce life expectancy and increase mortality at a young age [7, 11, 18]. According to current concepts, the inducer of metabolic disorders is low-grade inflammation induced by adipocyte dysfunction in the context of obesity. Metabolically active cells such as adipocytes secrete numerous anti-inflammatory cytokines and chemokines, adiponectin, and leptin in obesity [19]. According to many authors, TNF- $\alpha$  and interleukin-6 play the most important role in the pathogenesis of NAFLD among inflammatory mediators [11, 12, 13, 20]. They are non-adipose tissue-specific cytokines but have a significant impact on the metabolism of fats and carbohydrates [21]. However, other studies have shown that severely malnourished individuals show signs of systemic inflammation with increased serum interleukin-6 concentrations compared to healthy individuals [22]. Increased production of TNF- $\alpha$  and interleukin-6 is believed to play a special role in the pathogenesis of IR. Many researchers consider TNF- $\alpha$  as a mediator of IR in obesity. There is evidence of the ability of TNF- $\alpha$  to enhance cell necrosis and apoptosis [21, 23].

In our study, it was determined that carbohydrate metabolism disorders in the form of IR are typical for patients with NAFLD. It is known that IR triggers visceral fat lipolysis and oxidation of free fatty acids by the liver, causing gluconeogenesis and fatty infiltration of hepatocytes [10, 19]. IR also leads to atherosclerotic changes in arterial vessels, resulting in changes in their elastic and elastic properties [21, 24].

## Conclusions

1. Patients with NAFLD with an immune response to SARS-CoV-2 have lipid metabolism disorders. Thus, dyslipidemia manifested by a significant increase in the median TG content in groups I and II by 2.5 and 3.4 times ( $p = 0.0001$ ), respectively; cholesterol — by 1.2 times ( $p = 0.0425$ ) in both groups, with a tendency to increase; VLDL — by 1.8 ( $p = 0.010$ ) and 2.5 times ( $p = 0.0022$ ), respectively, and a decrease in the median HDL content by 1.7 ( $p = 0.0016$ ) and 1.9 times ( $p = 0.0008$ ), respectively. The detected changes led to a statistically significant increase in the median atherogenicity coefficient in groups I and II, by 2.2 ( $p = 0.0036$ ) and 2.5 times ( $p = 0.007$ ).

2. It has been found that patients with NAFLD with an immune response to SARS-CoV-2 have carbohydrate metabolism disorders. An increase in the HOMA-IR was found, by 3.1 times ( $p < 0.05$ ) in group I and by 3.0 times ( $p < 0.05$ ) in group II compared with controls, indicating the development of insulin resistance in patients with NAFLD.

3. Patients in groups I and II had a statistically significant increase in the following ratio: TG/Gly by 1.7 and 2.4 times, TG/HDL-C in by 3.6 and 6.8 times ( $p < 0.05$ ). The detected changes were more pronounced in patients of group II.

4. TG/Gly and TG/HDL-C ratio should be included in the diagnostic algorithm for screening metabolic disorders in patients with COVID-19 who are overweight or obese.

## References

- Xie M., Chen Q. *Insight into 2019 novel coronavirus — An updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. Int J Infect Dis. 2020. Vol. 94. P. 119-124. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.071.*
- COVID-19: A Multidisciplinary Review / N. Chams et al. *Front. Public Health. 2020. Vol. 8. P. 383. doi: 10.3389/fpubh.2020.00383.*
- Whitsett M., Ortiz V., Weinberg E.M. *CON: Liver Transplantation in the Times of COVID-19: Patients with COVID-19 Infection Should not Undergo Liver Transplantation. Clinical Liver Disease. 2021. Vol. 18. P. 233-236. doi: 10.1002/cld.1136.*
- COVID-19 in a Patient with Liver Cirrhosis / R.F. Beraldo et al. *Am J Case Rep. 2021. Vol. 22. P. e929948. doi: 10.12659/AJCR.929948.*
- Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections / L. Xu et al. *Liver Int. 2020. Vol. 40(5). P. 998-1004. doi: 10.1111/liv.14435.*
- High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19 / M. Iavarone et al. *J Hepatol. 2020. Vol. 73(5). P. 1063-1071. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.001.*
- Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores / G. Targher et al. *Gut. 2020. Vol. 69(8). P. 1545-1547. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321611.*
- SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19 / Y. Wang et al. *J Hepatol. 2020. Vol. 73(4). P. 807-816. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.002.*
- Chen H., Chen Q. *COVID-19 Pandemic: Insights into Interactions between SARS-CoV-2 Infection and MAFLD. Int J Biol Sci. 2022. Vol. 18(12). P. 4756-4767. doi: 10.7150/ijbs.72461.*
- The Triglyceride/HDL Ratio and Triglyceride Glucose Index as Predictors of Glycemic Control in Patients with Diabetes Mellitus Type 2 / N. Babic et al. *Med Arch. 2019. Vol. 73(3). P. 163-168. doi: 10.5455/medarh.2019.73.163-168.*
- The triglycerides-glucose index and the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio are both effective predictors of in-hospital death in non-diabetic patients with AMI / J. Guo et al. *Peer J. 2022. Vol. 10. P. e14346. doi: 10.7717/peerj.14346.*
- Crosstalk Between Plasma Cytokines, Inflammation, and Liver Damage as a New Strategy to Monitoring NAFLD Progression / T.C.M. Contes-Cal et al. *Front Immunol. 2021. Vol. 12. P. 708959. doi: 10.3389/fimmu.2021.708959.*
- Діденко В.І., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Петішко О.П. *Зв'язок імунологічних та біохімічних показників у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки залежно від етіологічних факторів розвитку стеатозу і фіброзу печінки. Гастроентерологія. 2019. Т. 53. № 2. С. 115-122. doi: 10.22141/2308-2097.53.2.2019.168985.*
- Роль сывороточных биомаркеров в диагностике неалкогольной жировой болезни печени / Г.Д. Фадеенко и др. *Сучасна гастроентерологія. 2019. № 3(107). С. 58-65.*
- Metabolic-associated fatty liver disease is associated with severity of COVID-19 / Y.J. Zhou et al. *Liver Int. 2020. Vol. 40(9). P. 2160-2163. doi: 10.1111/liv.14575.*
- A systematic review and meta-analysis reveals long and dispersive incubation period of COVID-19 / Y. Wei et al. *BMG. medRxiv. 2020.06.20.20134387. P. 1-16. doi: 10.1101/2020.06.20.20134387.*
- Yoon H., Shaw J.L., Haigis M.C., Greka A. *Lipid metabolism in sickness and in health: emerging regulators of lipotoxicity. Mol Cell. 2021. Vol. 81. P. 3708-3730. doi: 10.1016/j.molcel.2021.08.027.*

18. Wiebe N., Stenvinkel P., Tonelli M. Associations of Chronic Inflammation, Insulin Resistance, and Severe Obesity with Mortality, Myocardial Infarction, Cancer, and Chronic Pulmonary Disease. *JAMA Netw Open*. 2019. Vol. 2(8). P. e1910456. doi: 10.1001/jama-networkopen.2019.10456.

19. Agrawal M., Kern P.A., Nikolajczyk B.S. The Immune System in Obesity: Developing Paradigms Amidst Inconvenient Truths. *Curr Diab Rep*. 2017. Vol. 17(10). P. 87. doi: 10.1007/s11892-017-0917-9.

20. Цитокіни, інсулінорезистентність і жорсткість артеріальної стінки в оцінюванні перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки / Ю.М. Степанов та ін. *Патологія*. 2022. Т. 19. № 1(54). С. 5-11. doi: 10.14739/2310-1237.2022.1.245985.

21. Aspects of immunological status and carbon metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease in correlation with its fibrous transformation / Y.M. Stepanov et al. *Вісник проблем біології*

*і медицини*. 2019. Вип. 3. С. 196-200. doi: 10.29254/2077-4214-2019-3-152-196-200.

22. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes / F. Zatterale et al. *Front Physiol*. 2020. Vol. 10. P. 1607. doi: 10.3389/fphys.2019.01607.

23. Inflammatory Markers in Anorexia Nervosa: An Exploratory Study / B. Dalton et al. *Nutrients*. 2018. Vol. 10. P. 1573. doi: 10.3390/nu10111573.

24. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review / P. Kasper et al. *Clinical Research in Cardiology*. 2021. Vol. 110(7). P. 921-937. doi: 10.1007/s00392-020-01709-7.

Received 04.02.2024

Revised 15.02.2024

Accepted 26.02.2024 ■

#### 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; Scopus: 55616046200; https://orcid.org/0000-0002-6721-2468

V.I. Didenko, PhD, Doctor of Higher Category, Senior Research Fellow, Deputy Director for Research, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: vladdidenko23@gmail.com; phone: +380(50)3200825, +380(67)5601228; Scopus: 7006531255; https://orcid.org/0000-0001-8953-396X

Inna Klenina, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Head of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; phone: +380(66)7313303; https://orcid.org/0000-0002-5878-179X

Oksana Tatarchuk, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow at the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: om\_tat@ukr.net; phone: +380(50)9363342; Scopus: 56736913500; https://orcid.org/0000-0002-0672-972X

Oksana Petishko, Research Fellow at the Department of Scientific, Organizational, Methodological Work and Information Technologies, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko\_oksana@i.ua; https://orcid.org/0000-0002-4559-4055

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

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

**Authors' contribution.** Stepanov Yu.M. — concept of research; Didenko V.I. — design of research; Klenina I.A. — analysis of biochemical parameters, writing the article; Tatarchuk O.M. — analysis of enzyme immunoassay data, writing the article; Petishko O.P. — statistical processing of material, editing the article.

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

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

### Метаболічні порушення в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки з імунною відповіддю на SARS-CoV-2

**Резюме. Актуальність.** Відомо, що тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірусу 2 (SARS-CoV-2) здатний безпосередньо інфікувати гепатоцити. Водночас надлишкова вага та ожиріння є сурогатними маркерами несприятливих наслідків коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19). **Мета:** оцінити зміни ліпідного та вуглеводного метаболізму та їх індексів у сироватці крові пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) з імунною відповіддю до SARS-CoV-2. **Матеріал та методи.** Під спостереженням знаходились 37 осіб із НАЖХП, у яких виявлено IgG до SARS-CoV-2. Усі хворі були розподілені на дві групи: перша складалася з 19 учасників без SARS-CoV-2 за даними ПЛР, у другу ввійшли 18 осіб із COVID-19, що був підтверджений ПЛР-тестуванням. В усіх пацієнтів визначали вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), глюкози, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), коефіцієнт атерогенності, індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR), співвідношення ТГ до глюкози (ТГ/Глу) та ТГ до ХС ЛПВЩ (ТГ/HDL-C). **Результати.** В осіб із НАЖХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 дисліпідемія проявлялася вірогідним підвищенням медіани вмісту ТГ у I та II групі відповідно в 2,5 та 3,4 раза ( $p = 0,0001$ ); ХС — в 1,2 раза ( $p = 0,0425$ ) в

обох групах з тенденцією до підвищення; ЛПДНЩ — в 1,8 ( $p = 0,010$ ) та 2,5 раза ( $p = 0,0022$ ) відповідно та зниженням медіани ЛПВЩ у I та II групі в 1,7 ( $p = 0,0016$ ) та 1,9 раза ( $p = 0,0008$ ) відповідно в сироватці крові. Виявлені зміни призводили до статистично значущого збільшення медіани коефіцієнта атерогенності в I та II групі — у 2,2 ( $p = 0,0036$ ) та 2,5 раза ( $p = 0,007$ ). Підвищення індексу НОМА-IR не мало статистично значущої різниці між групами: у хворих I групи відзначено його збільшення в 3,1 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною, у II групі — в 3 рази ( $p < 0,05$ ). Крім того, в обох групах відбувалося статистично вірогідне підвищення індексів ТГ/Глу та ТГ/HDL-C порівняно з контролем. Проте виявлені зміни були більш вираженими в пацієнтів II групи, у якій рівні ТГ/Глу та ТГ/HDL-C були відповідно в 1,5 ( $p = 0,038$ ) та 1,9 раза ( $p = 0,035$ ) вищими, ніж у I групі. **Висновки.** В осіб з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 при НАЖХП встановлено порушення метаболізму ліпідів та вуглеводів. При цьому ознаки дисліпідемії були більш вираженими у хворих із SARS-CoV-2 в анамнезі. Співвідношення ТГ/Глу та ТГ/HDL-C доцільно включати в діагностичний алгоритм для оцінки інсулінорезистентності у хворих, що перенесли COVID-19 та мають надлишкову вагу чи ожиріння. **Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки; SARS-CoV-2; ліпідний обмін; вуглеводний обмін

Сірчак Є.С., Марошан М.Т., Поляк М.А.

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

## Зміна рівня зонуліну та можливості його корекції у хворих на цироз печінки та печінкову енцефалопатію після COVID-19

**Резюме. Актуальність.** Печінка часто уражається при COVID-19, що може проявлятися від простого підвищення рівня трансаміназ до розвитку гострої печінкової недостатності. Дослідження особливостей перебігу цирозу печінки (ЦП) і його ускладнень, особливо печінкової енцефалопатії (ПЕ), при COVID-19 та дослідження можливих маркерів, що вказують на прогресування захворювання, і розробка ефективних методів їх корекції є актуальним завданням сьогодення. **Мета.** Вивчити особливості зміни рівня зонуліну в сироватці крові і в калі та його динаміку у хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 на фоні комплексної терапії з використанням препарату масляної кислоти. **Матеріали та методи.** Наукове дослідження виконано у два етапи. На I етапі досліджено 126 хворих на ЦП, у яких вивчались особливості перебігу ПЕ, дисбіозу товстої кишки (ДТК) та рівень зонуліну в сироватці крові й калі при виписці хворих зі стаціонару після COVID-19, а також через 1 місяць амбулаторного спостереження за ними. На II етапі дослідження хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 розподілено на дві групи залежно від проведеного лікування: хворі I групи (n = 56) отримували лише базисну терапію (БТ) ЦП, що включала постійний прийом β-блокатора бісопрололу, лактулози, а також комплексний гепатопротектор та препарат мелатоніну і рифаксимін; пацієнтам II групи (n = 70) додатково до БТ призначено комплексний пробіотичний препарат, що містить масляну кислоту. **Результати.** Протягом першого місяця після перенесеного COVID-19 у хворих на ЦП діагностовано прогресування вираженості ознак ПЕ. Серед хворих на ЦП класів В і С через місяць після COVID-19 встановлено збільшення кількості пацієнтів із ПЕ II ст. (до 57,2 та 72,2 % відповідно); у 16,7 % хворих з декомпенсованою стадією ЦП діагностовано ПЕ III ст. Встановлено прогресування вираженості ДТК у хворих з ЦП та ПЕ після COVID-19. Через 1 місяць спостереження при повторному мікробіологічному дослідженні фекалій встановлено вірогідне збільшення кількості пацієнтів з ЦП та ПЕ після COVID-19 незалежно від стадії захворювання з ДТК III ст., що, відповідно, виникало на фоні зменшення кількості осіб із ДТК I та II ст. У хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 встановлено вірогідне збільшення рівня зонуліну в сироватці крові та в калі з максимальними значеннями у хворих класу С за Child-Pugh, що також мав тенденцію до збільшення протягом першого місяця спостереження (до  $(171,4 \pm 2,2)$  нг/мл у сироватці крові та до  $(198,2 \pm 3,4)$  нг/мл у калі). Призначення пробіотичного комплексу, до складу якого входить масляна кислота, сприяло зменшенню рівня зонуліну як у крові, так і в калі у хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 на фоні місячного курсу лікування. **Висновки.** У хворих на ЦП після COVID-19 діагностовано прогресування вираженості ПЕ, а також ДТК протягом першого місяця амбулаторного спостереження. У хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 встановлено збільшення рівня зонуліну в сироватці крові та калі (до  $(102,7 \pm 1,4)$  нг/мл ( $p < 0,01$ ) та  $(131,4 \pm 2,6)$  ( $p < 0,001$ ) відповідно), що має тенденцію до збільшення залежно від прогресування тяжкості захворювання. Комплексна терапія з використанням препарату, до складу якого входить масляна кислота, у хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 є ефективним методом для зменшення рівня зонуліну в сироватці крові та калі.

**Ключові слова:** цироз печінки; печінкова енцефалопатія; COVID-19; зонулін; дисбіоз товстої кишки; лікування



## Вступ

Тяжкий гострий респіраторний синдром, спричинений коронавірусом-2 (SARS-CoV-2), та, як наслідок, коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19) стали причиною смерті багатьох людей у всьому світі за останні роки [1]. Як і для SARS-CoV, ангіотензинперетворюючий фермент 2 (АПФ2), що експресується в понад 80 % альвеолярних клітин легень, є чутливим рецептором і для SARS-CoV-2. Імуногістохімічні дослідження тканин людини під час пандемії гострої респіраторної вірусної інфекції показали високу експресію білка-рецептора АПФ2 в судинному ендотелії малих і великих артерій та вен. У легенях АПФ2 високо експресується в альвеолярних клітинах 2-го типу. Фіброзно змінені легені мали набагато вищий рівень забарвлення АПФ2, тоді як клітини бронхіального епітелію демонстрували слабку експресію. Нещодавнє дослідження показало, що SARS-CoV-2 має в 10–20 разів вищу афінність щодо зв'язування з рецепторами. Імуногістохімічні дослідження виявили високу експресію рецепторів АПФ2 також у шлунково-кишковому тракті. Експресія АПФ2 висока в базальному шарі плоского епітелію слизової оболонки носа, ротової порожнини та носоглотки. Гладкі м'язи слизової оболонки шлунка і товстої кишки також експресують АПФ2. Крім того, АПФ2 експресується в ентероцитах дванадцятипалої, тонкої та клубової кишок. Печінковий розподіл АПФ2 є своєрідним. Він високо експресується в ендотеліальному шарі дрібних кровоносних судин, але не в ендотелії синусоїдів. Виявлено, що рецептор клітинної поверхні АПФ2 більше експресується в холангіоцитах (59,7 %), ніж в гепатоцитах (2,6 %). Рівень експресії АПФ2 в холангіоцитах був подібним до рівня експресії в альвеолярних клітинах легень 2-го типу, що вказує на те, що печінка може бути потенційною мішенню для SARS-CoV-2 [2].

Печінка також уражається при COVID-19, що може проявлятися від простого підвищення рівня трансаміназ до розвитку гострої печінкової недостатності. Відомо, що бактеріальні та різні вірусні інфекції мають гірший перебіг у пацієнтів із цирозом печінки (ЦП) порівняно зі здоровою популяцією. COVID-19 у пацієнтів з хронічним гепатитом та ЦП має більш тяжкий перебіг, що пояснюється імунною дисфункцією, яка притаманна для хворих із ЦП [1]. Ураження печінки при COVID-19 може бути пов'язане з прямою цитопатичною дією вірусу, неконтрольованою імунною реакцією, мікро- та макросудинними тромбозами, сепсисом або медикаментозним ураженням печінки. Враховуючи вищу експресію рецепторів АПФ2 у холангіоцитах, печінка є потенційною мішенню для SARS-CoV-2. Крім того, COVID-19 може спричинити погіршення перебігу хронічних захворювань печінки, що призводить до печінкової декомпенсації та гострої чи хронічної печінкової недостатності з вищою смертністю [2].

Перебіг COVID-19 при хронічних захворюваннях печінки вивчали в багатьох роботах. Як вказують проведені дослідження, хронічні дифузні захворювання печінки підвищують ризик тяжкого перебігу COVID-19, прогресування захворювання та клінічної декомпенсації [3–5]. Наразі відомо, що печінка є одним з органів, які

серйозно уражаються при цьому захворюванні, проте вплив SARS-CoV-2 на печінку до кінця не з'ясований. Хоча різні дослідження підтверджують гепатотропну дію вірусу, отримані докази є обмеженими [6], проте тропність печінки до вірусу SARS-CoV-2, а також прямі цитопатичні ефекти слід розглядати як потенційний механізм ураження печінки, пов'язаний з COVID-19 [7–9]. Доведено, що пацієнти з хронічними захворюваннями печінки, особливо з ЦП, та реципієнти печінкових трансплантатів є вразливими до більш тяжкого перебігу COVID-19 [10].

Отже, дослідження особливостей перебігу ЦП і його ускладнень, особливо печінкової енцефалопатії (ПЕ), при COVID-19 та дослідження можливих маркерів, що вказують на прогресування захворювання, і розробка ефективних методів їх корекції є актуальним завданням сьогодення.

**Мета:** вивчити особливості зміни рівня зонліну в сироватці крові і в калі та його динаміку у хворих на ЦП та печінкову енцефалопатію після COVID-19 на фоні комплексної терапії з використанням препарату масляної кислоти.

## Матеріали та методи

Обстеження та лікування пацієнтів проведено на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет». У наукове дослідження включено 126 хворих на ЦП та ПЕ, що перехворіли на COVID-19. Обстежені пацієнти з ЦП за період із 2020 по 2023 р. проходили лікування в КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака», а також в КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатської обласної ради з підтвердженням діагнозом COVID-19 (позитивна полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР-тест) до РНК SARS-CoV-2 (ген RdRP SARS-CoV-2, ген E SARS-CoV-2) і вижили після інфікування гострим респіраторним вірусом SARS-CoV-2. Серед обстежених хворих чоловіків було 68 (54,0 %), середній вік становив  $49,8 \pm 3,9$  року; жінок було 58 (46,0 %), середній вік становив  $46,4 \pm 5,7$  року.

У контрольну групу ввійшло 20 практично здорових осіб (чоловіків було 11 (55,0%), жінок — 9 (45,0%). Середній вік становив  $51,7 \pm 6,4$  року. В осіб контрольної групи протягом останніх 6 місяців не діагностовано гостру респіраторну інфекцію, спричинену вірусом SARS-CoV-2.

Усі дослідження були виконані за згодою пацієнтів (від усіх обстежених отримано письмову згоду щодо проведення відповідної діагностики й лікування), з вживанням усіх заходів для забезпечення анонімності даних, методика яких відповідає Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України, а також отримано згоду біоетичної комісії ДВНЗ «УжНУ» щодо проведення цього наукового дослідження.

Критеріями виключення з дослідження були: вік обстежених до 18 та понад 75 років, наявність позапечінкової портальної гіпертензії, синдрому Бада —

Кіарі, тромбозів ворітної та селезінкової вен, застійної гепатопатії («кардіальний» ЦП), гематологічних та лімфопроліферативних захворювань, що супроводжуються гепатоспленомегалією, а також відсутність інформаційної згоди від пацієнта, ВІЛ-інфекція, онкологічні захворювання, вагітність.

Усім обстеженим хворим виконано загальноприйняті методи обстеження для визначення ступеня ураження печінки, а також тяжкості захворювання, а саме — ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, фіброезофагогастроуденоскопія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Ступінь ураження печінки розраховано з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів, а також результатів еластометрії печінки. Тяжкість ЦП оцінювали за класифікацією Child-Turkotte в модифікації Pugh (1973), враховуючи рівень білірубину, альбуміну, показник протромбінового часу, наявність або відсутність асцити та ПЕ. Тяжкість ПЕ визначали за критеріями West-Haven, згідно з якими розрізняють 4 клінічні стадії, а також латентну ПЕ (0 ст.) [11]. Неврологічний статус, стан психічних, когнітивних функцій у хворих на ЦП при COVID-19 оцінювали перед випискою зі стаціонару, потім на амбулаторному етапі спостереження за цими пацієнтами через 1 місяць після виписки з лікарні за допомогою психометричного тестування, а також проводили електроенцефалографічне дослідження.

Наукове дослідження проведено на амбулаторному етапі спостереження за хворими на ЦП та ПЕ після COVID-19. Оцінку вираженості ПЕ у хворих на ЦП після COVID-19 проведено відразу після виписки зі стаціонару, а також через 1 місяць амбулаторного спостереження.

Хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 розподілено на дві групи залежно від проведеного лікування на амбулаторному етапі спостереження (через 1 місяць після виписки із стаціонару, протягом якого отримували базисну терапію (БТ), що включала постійний прийом  $\beta$ -блокатора бісопрололу (в індивідуальному дозуванні під контролем частоти серцевих скорочень та артеріального тиску) та лактулози, а також комплексний препарат, що проявляє гепатопротекторні властивості). Хворі I групи ( $n = 56$ ) отримували лише БТ та препарат мелатоніну і рифаксимін. Пацієнтам II групи ( $n = 70$ ) додатково до БТ призначено пробіотичний комплекс, що містить масляну кислоту 250 мг, інулін 100 мг, *Bifidobacterium bifidum* 800 млн колонієутворюючих одиниць (КУО), *Bifidobacterium lactis* 220 млн КУО та вітамін D<sub>3</sub> 600 МО по 1 таблетці 2 рази на добу після вживання їжі протягом 1 місяця.

До проведеного лікування та після нього в сироватці крові та калі методом імуноферментного аналізу визначали рівень зонуліну з використанням тест-системи фірми Elabscience (США). Дослідження видового та кількісного складу мікрофлори товстої кишки проводили методом посіву десятикратних розведень ( $10^{-1}$ – $10^{-9}$ ) на стандартний набір елективних та диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів. Для вияв-

лення дисбіозу при бактеріологічному обстеженні проводили кількісний облік мікроорганізмів, які виростили на поживному середовищі агару, Сабуро, Ендо та 5% кров'яному агарі з перерахунком на 1 г фекалій, враховуючи при цьому дозу засіяного матеріалу та ступінь його розведення. Кількість мікроорганізмів кожного виду в одному грамі досліджуваного матеріалу розраховували за формулою:

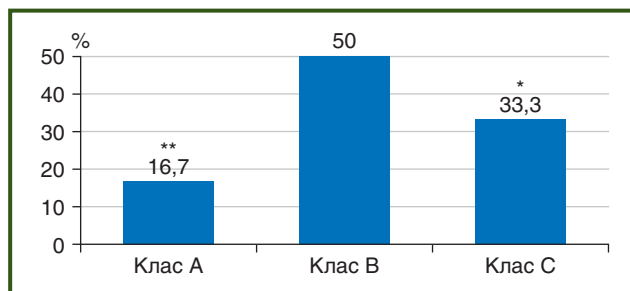
$$K = E / (k \cdot V \cdot v),$$

де  $K$  — кількість бактерій,  $E$  — сума колоній цього виду у всіх використаних розчинах,  $V$  — об'єм суспензії, що нанесена на чашу,  $v$  — ступінь розведення. Крім того, на чашці з 5% кров'яним агаром відмічали наявність гемолітичних форм як кишкової, так і кокової мікрофлори, відсоток їх від загальної кількості колоній, що виростили, співвідношення кишкової та кокової мікрофлори. Наявність біфідобактерій визначали за характером росту на середовищі Блаурокка та мікроскопією мазків, забарвлених за Грамом. Кількість біфідобактерій та лактобацил в одному грамі фекалій визначали за граничним розведенням, при якому спостерігався їх ріст.

Ступінь дисбіозу кишечника оцінювали за класифікацією І.Б. Куваєвої, К.С. Ладодо (1991 р.) [12]: 1 ступінь характеризується зниженням на 1–2 рівні кількості біфідо- та лактобактерій; 2 ступінь характеризується зниженням на 3–4 рівні кількості біфідо- та лактобактерій і підвищенням кількості умовно-патогенної флори — стафілококів, протея; умовно-патогенна флора може мати гемолітичні властивості; 3 ступінь характеризується значним зниженням кількості анаеробів та поступовим підвищенням кількості аеробів; умовно-патогенна флора набуває агресивних властивостей; 4 ступінь характеризується значними змінами співвідношень облигатних та факультативних мікроорганізмів, різким зниженням функцій кишкової флори, активацією умовно-патогенної флори.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалися за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Враховували середню арифметичну вибірку ( $M$ ), середню похибку ( $M \pm m$ ). Порівняння середніх значень змінних визначали за допомогою параметричного методу ( $t$ -критерію Стьюдента) за нормального розподілу даних ознак, що виражені в інтервальному шкалі. Вірогідність відмінностей між середніми величинами визначали відповідно до коефіцієнта Стьюдента (нормальний розподіл величин). Для оцінки вірогідності відмінностей використовували загальноприйняту у медикобіологічних дослідженнях величину ймовірності похибки —  $p < 0,05$  [13].

Наукове дослідження виконано в рамках наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Клініко-патогенетичні особливості формування поліморбідних захворювань при ураженні системи органів травлення та розробка диференційованих схем їх терапії в умовах пандемії COVID-19» (номер державної реєстрації 0121U110177).



**Примітки:** \* — різниця між показниками у хворих на ЦП класу В та С вірогідна,  $p < 0,05$ ; \*\* — різниця між показниками у хворих на ЦП класу А та В вірогідна,  $p < 0,01$ .

**Рисунок 1** — Розподіл хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 за класами тяжкості за Child-Pugh

## Результати

Після стаціонарного лікування (СЛ) з приводу COVID-19 проведено розподіл обстежених хворих на ЦП та ПЕ за ступенями тяжкості на класи за Child-Pugh (рис. 1).

Аналіз отриманих даних показує, що у хворих на ЦП та ПЕ, які перехворіли на COVID-19, встановлено тяжкість захворювання переважно класу В (стадія субкомпенсації — у 50,0 % обстежених) та класу С (стадія декомпенсації — у 33,3 % пацієнтів) і лише у 16,7 % обстежених хворих діагностовано ЦП класу А (стадія

компенсації). Слід зазначити, що через 1 місяць після СЛ з приводу COVID-19 не виявлено перерозподілу хворих на ЦП та ПЕ за класами тяжкості за Child-Pugh.

Ми також оцінили вираженість ПЕ та її динаміку на першому місяці амбулаторного спостереження за пацієнтами з ЦП після COVID-19 (табл. 1).

Як показують отримані результати, протягом першого місяця після перенесеного COVID-19 у хворих на ЦП діагностовано прогресування вираженості ознак ПЕ. Через 1 місяць після перенесеної гострої респіраторної вірусної інфекції, що спричинена вірусом SARS-CoV-2, у хворих на ЦП класу А за Child-Pugh у всіх випадках встановлено латентну форму ПЕ. Серед хворих на ЦП класів В і С через місяць після COVID-19 встановлено збільшення кількості пацієнтів із ПЕ II ст. (до 57,2 та 72,2 % відповідно); крім того, у хворих з декомпенсованою стадією ЦП у 16,7 % випадків діагностовано ПЕ III ст. При цьому слід зауважити, що прогресування вираженості ПЕ у хворих через 1 місяць після IV ст. COVID-19 не супроводжувалося перерозподілом хворих на ЦП за ступенями тяжкості за Child-Pugh.

Також на I етапі наукового дослідження оцінено вираженість дисбіозу товстої кишки (ДТК) та рівень зонуліну в сироватці крові та в калі у хворих з ЦП та ПЕ після COVID-19 (відразу після виписки зі стаціонару та через 1 місяць амбулаторного спостереження за ними, табл. 2–4).

**Таблиця 1** — Динаміка клінічних проявів ПЕ у хворих на ЦП після COVID-19 на I етапі спостереження

Ступінь ПЕ	Хворі на ЦП після COVID-19, %					
	Клас А (n = 21)		Клас В (n = 63)		Клас С (n = 42)	
	після СЛ	через 1 міс.	після СЛ	через 1 міс.	після СЛ	через 1 міс.
Відсутня	57,1	—	—	—	—	—
Латентна	42,9 <sup>+</sup>	100,0 <sup>***</sup>	19,0 <sup>*</sup>	9,5	16,7	—
I ст.	—	—	46,0 <sup>*^</sup>	33,3 <sup>^^</sup>	33,3 <sup>**</sup>	11,1
II ст.	—	—	35,0 <sup>^</sup>	57,2 <sup>*</sup>	50,0	72,2 <sup>*^^</sup>
III ст.	—	—	—	—	—	16,7

**Примітки:** різниця між показниками хворих у межах класу тяжкості ЦП після СЛ щодо COVID-19 та через 1 місяць після гострої респіраторної інфекції вірогідна: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; різниця між показниками у хворих на ЦП класу А та класів В і С за Child-Pugh після СЛ щодо COVID-19, а також через 1 місяць вірогідна: <sup>+</sup> —  $p < 0,01$ ; <sup>\*\*</sup> —  $p < 0,001$ ; різниця між показниками у хворих на ЦП класу В та С за Child-Pugh після СЛ щодо COVID-19, а також через 1 місяць вірогідна: <sup>^</sup> —  $p < 0,05$ ; <sup>^^</sup> —  $p < 0,01$ .

**Таблиця 2** — Динаміка вираженості дисбіозу товстої кишки у хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 на I етапі спостереження

Вираженість ДТК	Хворі на ЦП та ПЕ після COVID-19, %					
	Клас А (n = 21)		Клас В (n = 63)		Клас С (n = 42)	
	після СЛ	через 1 міс.	після СЛ	через 1 міс.	після СЛ	через 1 міс.
I ст.	28,6 <sup>***</sup>	14,3 <sup>+</sup>	7,9	3,1	—	—
II ст.	61,9 <sup>*</sup>	47,6 <sup>+</sup>	63,5 <sup>*</sup>	42,9 <sup>^</sup>	61,9 <sup>**</sup>	28,6
III ст.	9,5	38,1 <sup>**</sup>	28,6 <sup>++</sup>	54,0 <sup>***</sup>	38,1 <sup>+++^</sup>	66,7 <sup>***^^</sup>
IV ст.	—	—	—	—	—	4,7

**Примітки:** різниця між показниками у хворих у межах класу тяжкості ЦП після СЛ щодо COVID-19 та через 1 місяць після гострої респіраторної інфекції вірогідна: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; різниця між показниками у хворих на ЦП класу А та класів В і С за Child-Pugh після СЛ щодо COVID-19, а також через 1 місяць вірогідна: <sup>+</sup> —  $p < 0,01$ ; <sup>\*\*</sup> —  $p < 0,001$ ; різниця між показниками у хворих на ЦП класу В та С за Child-Pugh після СЛ щодо COVID-19, а також через 1 місяць вірогідна: <sup>^</sup> —  $p < 0,05$ ; <sup>^^</sup> —  $p < 0,01$ .



Аналіз отриманих даних указує на прогресування вираженості ДТК у хворих з ЦП та ПЕ після COVID-19. Через 1 місяць спостереження при повторному мікробіологічному дослідженні фекалій встановлено вірогідне збільшення кількості пацієнтів з ЦП та ПЕ після COVID-19 з ДТК III ст., незалежно від стадії захворювання, що, відповідно, виникало на фоні зменшення кількості осіб із ДТК I та II ст. Через 1 місяць після перенесеної COVID-19 у 4,7 % хворих на ЦП та ПЕ класу С за Child-Pugh діагностовано ДТК IV ст.

Встановлено збільшення рівня зонуліну як у сироватці крові, так і в калі у хворих на ЦП та ПЕ вже після виписки зі стаціонару при COVID-19 порівняно із та-

кими показниками у контрольній групі (у 6,7 ( $p < 0,01$ ) та 7,6 ( $p < 0,001$ ) рази відповідно), що вірогідно зростав протягом першого місяця спостереження (табл. 3).

Аналіз рівня зонуліну в сироватці крові та калі також свідчить про прогресування порушень міжклітинних контактів у слизовій оболонці товстої кишки у хворих на ЦП та ПЕ після перенесеного COVID-19 залежно від ступеня тяжкості захворювання за Child-Pugh (табл. 4).

Відповідно до дизайну дослідження, оцінено динаміку показника зонуліну в обстежених пацієнтів з ЦП та ПЕ при COVID-19 після проведеного лікування із застосуванням комплексного препарату, до складу якого входить масляна кислота (табл. 5).

**Таблиця 3 — Динаміка рівня зонуліну у хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 на I етапі спостереження**

Зонулін	Обстежені		
	Контрольна група (n = 20)	Хворі на ЦП та ПЕ після COVID (n = 126)	
		після СЛ	через 1 міс.
У сироватці крові, нг/мл	15,3 ± 0,8	102,7 ± 1,4*	156,8 ± 3,1****
У калі, нг/мл	17,2 ± 0,6	131,4 ± 2,6**	179,7 ± 2,8***

**Примітки:** між показниками контрольної групи та обстежених хворих різниця статистично вірогідна: \* —  $p < 0,01$ ; \*\* —  $p < 0,001$ ; між показниками хворих після СЛ та через 1 місяць після гострої респіраторної інфекції різниця статистично вірогідна: † —  $p < 0,05$ ; †† —  $p < 0,01$ .

**Таблиця 4 — Динаміка рівня зонуліну у хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 на I етапі спостереження залежно від тяжкості захворювання за класами Child-Pugh**

Зонулін	Хворі на ЦП та ПЕ після COVID-19					
	Клас А (n = 21)		Клас В (n = 63)		Клас С (n = 42)	
	після СЛ	через 1 міс.	після СЛ	через 1 міс.	після СЛ	через 1 міс.
У сироватці крові, нг/мл	84,6 ± 1,7	121,3 ± 2,8*	98,3 ± 0,9†	152,0 ± 1,4***	121,1 ± 2,0+^	171,4 ± 2,2****^
У калі, нг/мл	97,9 ± 1,2	139,4 ± 3,1*	129,6 ± 1,8†	168,9 ± 2,0**	151,7 ± 2,1+^	198,2 ± 3,4****^

**Примітки:** різниця між показниками у хворих у межах класу тяжкості ЦП після СЛ щодо COVID-19 та через 1 місяць після гострої респіраторної інфекції вірогідна: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; різниця між показниками у хворих на ЦП класу А та класами В і С за Child-Pugh після СЛ щодо COVID-19, а також через 1 місяць вірогідна: † —  $p < 0,05$ ; †† —  $p < 0,01$ ; різниця між показниками у хворих на ЦП класу В та С за Child-Pugh після СЛ щодо COVID-19, а також через 1 місяць вірогідна: ^ —  $p < 0,05$ .

**Таблиця 5 — Зміна рівня зонуліну у хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 на фоні комплексного лікування (II етап спостереження)**

Зонулін	Хворі на ЦП та ПЕ при COVID-19 після лікування					
	Клас А (n = 21)		Клас В (n = 63)		Клас С (n = 42)	
	I група (n = 9)	II група (n = 12)	I група (n = 28)	II група (n = 35)	I група (n = 19)	II група (n = 23)
<b>У сироватці крові, нг/мл</b>						
До лікування в групі в цілому та по підгрупах	123,8 ± 1,9	118,9 ± 3,0	150,3 ± 1,7	153,9 ± 2,1	169,7 ± 1,6	172,2 ± 2,0
Після лікування	98,0 ± 1,2*	43,2 ± 0,7****#	117,1 ± 2,4**	77,3 ± 1,8****#	143,6 ± 1,9****^	105,8 ± 2,0****^
<b>У калі, нг/мл</b>						
До лікування в групі в цілому та по підгрупах	137,5 ± 2,0	142,0 ± 1,9	165,7 ± 1,6	170,8 ± 2,9	196,1 ± 1,5	202,3 ± 2,6
Після лікування	107,9 ± 2,4*	62,9 ± 1,8****#	139,6 ± 2,2**	90,5 ± 1,5****#	164,8 ± 1,7***	118,7 ± 2,5****^

**Примітки:** різниця між показниками у хворих на ЦП до та після лікування вірогідна: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ ; різниця між показниками у хворих у межах класу тяжкості ЦП після лікування вірогідна: # —  $p < 0,05$ ; ## —  $p < 0,01$ ; різниця між показниками у хворих на ЦП класу А та класів В і С за Child-Pugh за групами після лікування вірогідна: † —  $p < 0,05$ ; †† —  $p < 0,01$ ; різниця між показниками у хворих на ЦП класу В та С за Child-Pugh за групами після лікування вірогідна: ^ —  $p < 0,05$ .

Як показують отримані результати, проведена терапія в обох групах хворих на ЦП виявилась ефективним методом щодо зменшення рівня зонуліну як у сироватці крові, так і в калі. Проте слід зауважити, що у хворих I групи встановлена лише незначна тенденція до зменшення рівня зонуліну, тоді як у хворих II групи (незалежно від класу тяжкості ЦП) діагностовано суттєве зменшення цього показника і в сироватці крові, і в калі.

Отже, проведені нами дослідження вказують на збільшення рівня зонуліну в сироватці крові та калі у хворих на ЦП після COVID-19, що стрімко підвищується залежно від тяжкості циротичного процесу. При цьому встановлена пряма залежність між прогресуванням ознак ПЕ у хворих на ЦП після перенесеного COVID-19 та прогресуванням ДТК, що, у свою чергу, корелює з показником зонуліну — біомаркера ураження кишечника в цих пацієнтів. Призначення комплексного лікування з використанням препарату на основі масляної кислоти є патогенетично обґрунтованим для цих пацієнтів, що сприяє зменшенню рівнів зонуліну і може розглядатись як ефективний метод профілактики прогресування ознак ПЕ у хворих на ЦП після COVID-19.

## Обговорення

COVID-19 найчастіше призводить до легеневих захворювань, однак приблизно в 14–53 % пацієнтів із інфекцією SARS-CoV-2 у першу чергу уражається печінка. У пацієнтів з уже наявним ураженням печінки першим симптомом інфекції COVID-19 може бути погіршення печінкової недостатності, що проявляється ознаками печінкової енцефалопатії або прогресуванням асцити. У хворих на ЦП, інфікованих SARS-CoV-2, спостерігаються підвищення рівнів трансаміназ, D-димеру, C-реактивного білка, інтерлейкіну-6, феритину, а також зміна психічного стану [14].

Пацієнти з COVID-19 часто страждають від тяжкої гіпоксії та віремії, що потенційно може спричинити токсичну енцефалопатію. Більше того, майже у 40 % пацієнтів з COVID-19 розвивається головний біль, порушення свідомості та інші симптоми мозкової дисфункції, а дослідження автопсії вказують на набряк у тканинах мозку в пацієнтів з COVID-19. Отже, COVID-19 може спричинити інфекційно-токсичну енцефалопатію. На початкових стадіях інфікування SARS-CoV-2 може отримати доступ до центральної нервової системи (ЦНС) через нюхові шляхи. У носовій порожнині та передньому мозку знаходяться нюховий нерв і цибулина, які створюють точку доступу безпосередньо до ЦНС через носовий епітелій [15]. Використовуючи ці ворота, вірус може досягти головного мозку і спинномозкової рідини та викликати запалення і демієлінізацію протягом 7 днів після потрапляння в нюховий тракт через носовий епітелій. Після порушення гематоенцефалічного бар'єра під впливом COVID-19 у пацієнтів, як правило, спостерігаються судоми, блювання, головний біль і нудота, що є одними з найбільш поширених неврологічних симптомів [16]. Неврологічна симптоматика в поєднанні зі

значною гіпонатріємією, підвищенням рівня сечовини узгоджується з розвитком печінкової енцефалопатії у хворих на ЦП при COVID-19 [14].

Як вказують отримані нами результати, у хворих на ЦП після COVID-19 діагностовано наростання ознак ПЕ протягом першого місяця амбулаторного спостереження. Також встановлено прогресування вираженості дисбіотичних змін в обстежуваних нами пацієнтів після COVID-19.

Одним з головних проривів у розумінні ролі проникності кишечника стало відкриття зонуліну [17], що регулює проникність кишечника шляхом модуляції внутрішньоклітинних щільних з'єднань. Циркулюючий зонулін розглядається як потенційний маркер кишкової проникності. Зонулін підвищує кишкову проникність у тонкому кишечнику та бере участь у розвитку вродженого кишкового імунітету, кодується геном гаптоглобіну 2 [18].

Дослідження рівня зонуліну як непрямого показника мікробної транслокації у хворих із COVID-19 (Palomino-Kobayashi L.A. et al., 2022) вказують на його збільшення у госпіталізованих хворих унаслідок гострої респіраторної інфекції, викликаній вірусом SARS-CoV-2. Збільшення цього показника автори пов'язують із госпітальною летальністю. У госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 збільшений рівень зонуліну також асоціюється з гіршим прогнозом та збільшеними показниками креатиніну, D-димеру та протромбінового часу [19].

Бактеріальна транслокація підвищується при ЦП і відіграє ключову патофізіологічну роль у розвитку ускладнень, пов'язаних з термінальною стадією захворювання печінки, як-от гепаторенальний синдром, спонтанний бактеріальний перитоніт, гостра печінкова недостатність. Хоча в патофізіологію бактеріальної транслокації залучено багато факторів, точні патогенетичні механізми, що призводять до дисфункції епітелію кишечника при ЦП, залишаються нез'ясованими [20]. На сьогодні роль зонуліну як фактора, що сприяє порушенню кишкового бар'єра, ретельно досліджена при декількох захворюваннях, але щодо пацієнтів із цирозом печінки є лише обмежена інформація.

У дослідженні Т.А. Voulgaris та співавт. (2021) показано, що рівень сироваткового зонуліну підвищений у пацієнтів із захворюваннями печінки й незалежно асоціюється з прогресуванням до декомпенсації. Автори вказують на більш високі показники зонуліну в сироватці крові у хворих на ЦП класу В, ніж у хворих з класом А за Child-Pugh. Натомість, за даними авторів, рівень зонуліну понижений у хворих на ЦП класу С [21]. Результати наших даних, навпаки, вказують на максимальне підвищення рівня зонуліну як у сироватці крові, так і в калі у хворих на ЦП класу С, що збігається з даними X. Wang та співавт. (2019) [22]. Отримані нами результати вказують на залежність між вираженістю дисбіотичних змін та збільшенням рівня зонуліну як у сироватці крові, так і у калі у хворих на ЦП та ПЕ при COVID-19. Отже, дослідження потенційних біомаркерів, що можуть відігравати патогенетичну роль у прогресуванні ускладнень при COVID-19 у хворих на ЦП, є актуальним питанням медичної спільноти.

Таким чином, визначення ролі зонуліну при ЦП, особливо в пацієнтів після COVID-19, має потенціал щодо поглиблення знань про його патогенетичну роль у прогресуванні ускладнень захворювань, як-от ПЕ, в основі яких може лежати бактеріальна транслокація. Отримані нами високі показники в поєднанні з вираженими дисбіотичними змінами товстої кишки, що зменшуються при курсовому призначенні рифаксиміну в поєднанні з пробіотичним препаратом, до складу якого входить масляна кислота, можуть розкрити нові шляхи корекції кишкової проникності для профілактики бактеріальної транслокації, а отже, і профілактики прогресування ознак ПЕ у хворих на ЦП при COVID-19. Проте потрібні подальші дослідження для точного розуміння ролі динаміки рівня зонуліну щодо прогресування ураження печінки при ЦП у хворих після COVID-19.

## Висновки

1. У хворих на ЦП після COVID-19 діагностовано прогресування вираженості ПЕ, а також ДТК протягом першого місяця амбулаторного спостереження.

2. У хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 встановлено збільшення рівня зонуліну в сироватці крові та калі (до  $102,7 \pm 1,4$  нг/мл ( $p < 0,01$ ) та  $131,4 \pm 2,6$ ) ( $p < 0,001$  відповідно), що має тенденцію до зростання залежно від прогресування тяжкості захворювання.

3. Комплексна терапія з використанням препарату, до складу якого входить масляна кислота, у хворих на ЦП та ПЕ після COVID-19 є ефективним методом для зменшення рівня зонуліну в сироватці крові та калі.

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

**Внесок авторів.** Сірчак Є.С. — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних; Марошан М.Т. — підбір тематичних хворих, обробка й аналіз матеріалів, написання тексту; Поляк М.А. — підбір тематичних хворих.

## Список літератури

1. *The impact of COVID-19 disease on the natural course of cirrhosis: Before and after starting vaccination* / [O. Keskin, H. Oral, T. Sahin, T. Kav, E. Parlak]. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Feb 2. Vol. 9. P. 1039202.
2. *COVID-19 and the liver* / [D. Jothimani, R. Venugopal, M.F. Abedin, I. Kaliamoorthy, M. Rela]. *J Hepatol*. 2020 Nov. Vol. 73 (5). P. 1231-1240.
3. *Impact of the COVID-19 pandemic on the care and outcomes of people with NAFLD-related cirrhosis* / [J. Rivera-Estban, R. Manzano-Nunez, T. Braquetas et al.]. *JHEP. Reports*. 2022. Vol. 4. P. 100574.
4. *Independent predictors of mortality among patients with NAFLD hospitalized with COVID-19 infection* / [Z.M. Younossi, M. Stepanova, B. Lam et al.]. *Hepatol Commun*. 2022. Vol. 6. P. 3062-3072.
5. *Singh A. Nonalcoholic fatty liver disease and clinical outcomes in patients with COVID-19: a comprehensive systematic review and meta-analysis* / A. Singh, S. Hussain, B. Antony. *Diabetes Metab Syndr*. 2021. Vol. 15. P. 813-822.

6. *SARS-CoV-2 infection in patients with a normal or abnormal liver* / [G. Cabibbo, G.E.M. Rizzo, C. Stornello, A. Craxi]. *J Viral Hepat*. 2021 Jan. Vol. 28 (1). P. 4-11.

7. *Vujčić I. Outcomes of COVID-19 among patients with liver disease* / I. Vujčić. *World J Gastroenterol*. 2023. Vol. 29. P. 815-824.

8. *Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19* / [A.D. Nardo, M. Schneeweiss-Gleixner, M. Bakail, E.D. Dixon, S.F. Lax, M. Trauner]. *Liver Int*. 2021 Jan. Vol. 41 (1). P. 20-32.

9. *Liver, NAFLD and COVID-19* / [C. Hoffmann, P.A. Gerber, C. Cavelti-Weder et al.]. *Horm Metab Res*. 2022 Aug. Vol. 54 (8). P. 522-531.

10. *Ekpanyapong S. COVID-19 and the Liver: Lessons Learnt from the EAST and the WEST, A Year Later* / S. Ekpanyapong, C. Bunchorn-tavakul, K.R. Reddy. *J Viral Hepat*. 2022 Jan. Vol. 29 (1). P. 4-20.

11. *Prakash R. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy* / R. Prakash, K.D. Mullen. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2010. Vol. 7 (9). P. 515-525.

12. *Функціональні захворювання кишкового тракту* / [Г.В. Дзяк, В.І. Залевський, Ю.М. Степанов]. Дніпропетровськ: ПП «Ліра ЛТД», 2004. 200 с.

13. *Методи обробки експериментальних даних з використанням MS Excel* / [А.А. Горват, О.О. Молнар, В.В. Мінкович]. — Ужгород: Вид-во УжНУ «Говерла», 2019. 160 с.: іл.

14. *Rapid Turn From Cirrhosis to Encephalopathy Following COVID-19 Infection: A Cautionary Tale* / [T. Chowdhury, J. Sultana, J. Dutta, N. Gousy, K.N. Hassan]. *Cureus*. 2022 Feb 10. Vol. 14 (2). e22089.

15. *Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses* / [Y. Wu, X. Xu, Z. Chen et al.]. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul. Vol. 87. P. 18-22.

16. *COVID-19-induced hepatic encephalopathy: a case report* / [E. Gamboa, D. Montelongo, H. Berjaoui et al.]. *Crit Care Shock*. 2020. Vol. 23. P. 154-157.

17. *Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases [version 1; peer review: 3 approved]* / A. Fasano. *F1000Research*. 2020. Vol. 9 (F1000 Faculty Rev). 69.

18. *Zak-Golab A. Gut Microbiota, Microinflammation, Metabolic Profile, and Zonulin Concentration in Obese and Normal Weight Subjects* / A. Zak-Golab, P. Kocelak, M. Aptekorz. *Hindawi Publishing Corporation. International Journal of Endocrinology*. 2013. Article ID 674106. 9 pages.

19. *Zonulin, a marker of gut permeability, is associated with mortality in a cohort of hospitalised peruvian COVID-19 patients* / [L.A. Palomino-Kobayashi, B. Ymaña, J. Ruiz, A. Mayanga-Herrera, M.F. Ugarte-Gil, M.J. Pons]. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022. Vol. 12. P. 1000291.

20. *Ghosh G. Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients With Cirrhosis* / G. Ghosh, A.B. Jesudian. *J Clin Exp Hepatol*. 2019 Mar-Apr. Vol. 9 (2). P. 257-267.

21. *Serum zonulin levels in patients with liver cirrhosis: Prognostic implications* / [T.A. Voulgaris, D. Karagiannakis, E. Hadziyannis et al.]. *World J Hepatol*. 2021 Oct 27. Vol. 13 (10). 1394-1404.

22. *Serum Zonulin in HBV-Associated Chronic Hepatitis, Liver Cirrhosis, and Hepatocellular Carcinoma* / [X. Wang, M.M. Li, Y. Niu et al.]. *Dis Markers*. 2019 Aug. 14. Vol. 2019. P. 5945721.

Отримано/Received 06.02.2024

Рецензовано/Revised 17.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.02.2024 ■



**Information about authors**

Yelyzaveta Sirchak, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: sirchakliza777@gmail.com; phone: +380 (50) 976-17-94; <https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>

M.T. Maroshan, PhD-student, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: maroshanm190@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5878-3229>

M.A. Polyak, PhD, Associate Professor at the Department of Paediatrics with Children's Infectious Diseases, Faculty of Medicine, State Higher Educational Institution "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine; e-mail: dr.m.polyak@gmail.com; Head of the Transcarpathian Regional Clinical Infectious Disease Hospital, Uzhhorod, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0001-0152-1866>

**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.** Ye.S. Sirchak — research concept and design, data analysis; M.T. Maroshan — selection of thematic patients, processing and analysis of materials, writing the text; M.A. Polyak — selection of thematic patients.

Ye.S. Sirchak, M.T. Maroshan, M.A. Polyak

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

### Changes in zonulin levels and possibilities for its correction in patients with liver cirrhosis and hepatic encephalopathy after COVID-19

**Abstract. Background.** The liver is frequently affected in coronavirus disease 2019 (COVID-19), which can range from a simple increase in transaminase levels to the development of acute liver failure. The study of the peculiarities of the course of liver cirrhosis (LC) and its complications, especially hepatic encephalopathy (HE), in COVID-19 and the study of possible markers indicating the progression of the disease and the development of effective methods for their correction is an urgent task today. Aim of the research: to study the features of changes in serum and faecal zonulin levels and its dynamics in patients with LC and HE after COVID-19 on the background of a comprehensive therapy with a butyric acid preparation. **Materials and methods.** The study was conducted in two stages. At the first stage, 126 patients with LC were examined to determine the features of HE course, colonic dysbiosis, and zonulin levels in blood serum and faeces at discharge from the hospital after COVID-19, as well as after 1 month of outpatient follow-up. At the second stage of the study, patients with LC and HE after COVID-19 were divided into two groups depending on the treatment: group I (n = 56) received only basic therapy for LC, which included constant use of the  $\beta$ -blocker bisoprolol, lactulose, as well as a combined hepatoprotective agent, melatonin and rifaximin; group II (n = 70) in addition to basic therapy took a combined probiotic preparation containing butyric acid. **Results.** During the first month after COVID-19, progression of the HE severity was diagnosed in patients with LC. Among participants with LC classes B and C, an increase in the number of patients with grade II HE (up to 57.2 and 72.2 %, respectively) was found a month after COVID-19, and in 16.7 % of patients with decom-

pensated LC, grade III HE was diagnosed. Colonic dysbiosis progression was detected in patients with LC and HE after COVID-19. In one month of the follow-up, a repeated microbiological examination of faeces revealed a significant increase in the number of patients with LC and HE after COVID-19 with grade III colonic dysbiosis, regardless of the stage of the disease, which, accordingly, occurred against the background of a decrease in patients with grade I and II colonic dysbiosis. Among patients with LC and HE after COVID-19, a significant increase in serum and faecal zonulin was found with maximum values in patients with class C according to the Child-Pugh score, which also tended to increase during the first month of observation (up to  $171.4 \pm 2.2$  ng/ml in serum and up to  $198.2 \pm 3.4$  ng/ml) in faeces). The administration of a probiotic complex containing butyric acid contributed to a decrease in both blood and faecal zonulin levels in patients with LC and HE after COVID-19 during a one-month course of treatment. **Conclusions.** In patients with LC after COVID-19, a progression of HE and colonic dysbiosis severity was diagnosed during the first month of outpatient follow-up. Participants with LC and HE after COVID-19 reported an increase in the level of zonulin in the blood serum and faeces (up to  $102.7 \pm 1.4$  ng/ml,  $p < 0.01$ , and up to  $131.4 \pm 2.6$ ,  $p < 0.001$ , respectively), which tends to increase depending on the progression of the disease severity. Comprehensive therapy with the use of a drug containing butyric acid is an effective method to reduce the level of blood and faecal zonulin in patients with LC and HE after COVID-19. **Keywords:** liver cirrhosis; hepatic encephalopathy; COVID-19; zonulin; colonic dysbiosis; treatment

UDC 616.36-004-06:612.015.11:616.24-008.4]-092

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.1.2024.585>

O.P. Faiura, S.Y. Tolopko, M.O. Abrahamovych, M.R. Ferko,  
Z.O. Bilous, S.I. Guta, O.O. Abrahamovych  
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

## Oxidative stress as one of the pathogenetic mechanisms of hepatopulmonary syndrome in patients with liver cirrhosis

**Abstract. Background.** Hepatopulmonary syndrome is one of the most dangerous syndromes in case of liver cirrhosis. Consequently, it is important to determine the role of oxidative stress, acid-base balance and ventilation-perfusion disorders as factors of hepatopulmonary syndrome development in cirrhotic patients. **Materials and methods.** We included 44 cirrhotic patients with hepatopulmonary syndrome verified according to the patented Method for diagnosing degrees of hepatopulmonary syndrome severity in patients with liver cirrhosis. In addition to the traditional examinations, we determined the gas composition parameters in venous blood, acid-base balance parameters, catalase activity and malondialdehyde level in all the patients. The received material was processed on a personal computer using Excel 2010, Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 and R Commander v. 2.4-4. **Results.** Analysis of blood gas parameters revealed the reliability of the difference for  $PCO_2$  ( $p = 0.03$ ) depending on the class of liver cirrhosis severity. Also, with the liver cirrhosis severity increase, the malondialdehyde level increased, and catalase decreased. Moreover, significant inverse relationships between malondialdehyde content and  $PCO_2$  ( $p = 0.039$ ),  $HCO_3$  ( $p = 0.039$ ),  $TCO_2$  ( $p = 0.036$ ),  $Beb$  ( $p = 0.049$ ),  $BE_{ecf}$  ( $p = 0.043$ ) were found resulting in hypoxemia and partially compensated metabolic acidosis. The found direct correlation between malondialdehyde level and  $AaDO_2$  ( $p = 0.044$ ) indicates the arteriovenous pulmonary shunts, ventilation-perfusion disorders. The absence of catalase content changes can obviously be explained by the fact that its activity can be partially compensatory maintained. **Conclusions.** In patients with hepatopulmonary syndrome, the peroxidation activity enhances with an increase in the liver cirrhosis severity, resulting in the redox homeostasis imbalance, leading to the ventilation-perfusion disorders and partially compensated metabolic acidosis.

**Keywords:** liver cirrhosis; hepatopulmonary syndrome; intrapulmonary vasodilatation; oxidative stress; metabolic acidosis

### Introduction

Liver cirrhosis (LC) is a chronic diffuse disease of the liver with a structural rearrangement of its parenchyma in the form of nodular transformation and fibrosis due to disruption of the exchange between the hepatic sinusoids (lined with endothelium located on the space of Disse's connective tissue, which hepatic stellate cells have, the activity of which increases under the influence of reactive oxygen species (ROS) and other metabolically active substances) [1, 2] and the adjacent liver parenchyma (hepatocytes located on the other side of the space of Disse), which leads to liver cell necrosis, the appear-

ance of shunts between the portal and central veins bypassing hepatocytes with the portal hypertension development and liver failure. Physiologically in the body, there is a balance between the content of free radicals and the activity of the antioxidant defense system, because cells have the effective systems to control the content of intracellular ROS. Since the liver is an organ with very intensive metabolic and synthetic functions, it is one of the first to be exposed to ROS [1].

According to research results, hepatopulmonary syndrome (HPS) is one of the most threatening syndromes in cirrhotic patients, occurring in 4.0–47.0 % of cases [3, 4].

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2024  
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Фаїора Оксана Петрівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини № 1, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: fayurchuk@ukr.net; тел.: +380(96)8141749

For correspondence: Oksana Faiura, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: fayurchuk@ukr.net; phone: +380(96)8141749

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

It is characterized by the uncoordinated ventilation perfusion with impaired arterial oxygenation, caused by the intrapulmonary vascular dilatation [3, 5, 6]. The vascular component is characterized by diffusely or locally dilated pulmonary capillaries and, less often, pleural, and pulmonary arteriovenous anastomoses. As a result of a low ventilation-perfusion ratio caused by capillary dilation (ventilation with excessive perfusion) and anatomical shunting through direct arteriovenous shunts (perfusion without ventilation), severe hypoxemia occurs, causing the reduction of the life quality and its duration in cirrhotic patients. Taking into account the unfavorable prognosis and high mortality in LC and HPS (2 times higher as compared to patients with LC without HPS) [7], it is necessary to verify the links of pathogenesis, in particular, one of the most important, but fragmentarily studied — the state of redox homeostasis, ventilation-perfusion relations, and violations of acid-base balance (ABB), to optimize the treatment according to the obtained results.

**The purpose** was to find out the role of the oxidative stress influence, disturbances of acid-base balance and ventilation-perfusion relations as factors of the hepatopulmonary syndrome occurrence in patients with liver cirrhosis.

## Materials and methods

After receiving the written consent, approved by the local bioethics committee, to conduct the examination in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of Human Rights, the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine, and the relevant laws of Ukraine, 1,713 patients with preliminary stratification by the presence of LC were included in the study. There were 416 (24.3 %) females, 1,297 (75.7 %) males aged 27 to 73 years who were admitted to the Lviv Regional Hepatological Center created on the base of Department of Internal Medicine 1 of Danylo Halytsky Lviv National Medical University and Gastroenterological Department of Lviv Regional Clinical Hospital. All patients underwent comprehensive clinical and laboratory and instrumental examination of all organs and systems in accordance with the orders of the Ministry of Health of Ukraine and the requirements of modern medicine.

Verification of HPS was based on clinical signs and symptoms, oxygen saturation level (in the upright and prone positions), minute blood volume, indicators of blood gas composition, results of spirometry, chest X-ray and computed tomography of the lungs by our patented Method for diagnosing degrees of hepatopulmonary syndrome severity in patients with liver cirrhosis (Utility model patent No. 112378 Ukraine, A61B5/0205 A61B6/00 G01N33/50) using the created computer program “Hepatopulmonary syndrome”.

HPS was detected in 44 patients, 14 (31.8 %) females and 30 (68.2 %) males. All of them were divided into 3 groups depending on the LC severity according to the C.G. Child — J.G. Turcotte — R.N. Pugh score (class A included 12, class B — 17, class C — 15 people) [8, 9]. The inclusion criteria were the presence of LC and HPS, exclusion criterion was the absence of HPS.

The gas composition of venous blood and the state of its ABB were studied using the EC-60 blood ABB analyzer (Kvertimed, Ukraine). The assessment of the anatomical substrate of lung damage, the opening of arteriovenous

shunts, was carried out by determining the indicator of the alveolar-arterial oxygen gradient —  $AaDO_2$  (alveolar-arterial oxygen difference) whose value depends on the volume of venous blood during “right-to-left” shunting, the degree of ventilation-perfusion ratio imbalance and partial pressure of oxygen ( $PO_2$ ) in mixed venous blood. The value of  $PO_2$ , in turn, depends on cardiac output, the body’s use of oxygen, and hemoglobin concentration. We also determined the partial pressure of carbon dioxide ( $PCO_2$ ); total oxygen content ( $O_2CT$ ), which is equal to the sum of not only  $O_2$  bound to hemoglobin, but also  $O_2$  dissolved in the blood plasma; total carbon dioxide ( $TCO_2$ ) content; integrated indicator of gas exchange and oxygen transport SAT (mixed venous oxygen saturation), which accurately shows the relationship between oxyhemoglobin and the acid capacity of the blood and makes it possible to determine the degree of respiratory insufficiency; respiratory index (RI) as one of the indicators of multiple organ failure; and values of  $PO_2$  and  $PCO_2$  adjusted for temperature ( $PO_{2t}$  and  $PCO_{2t}$ , respectively).

The following indicators were used to assess the state of the buffer systems and determine the cause of the shift in the ABB: bicarbonate ( $HCO_3$ ), which makes it possible to estimate the real content of bicarbonates in the patient’s blood serum; standard bicarbonate (SBC), which evaluates the content of  $HCO_3$  in the blood in standard conditions; base excess in blood (BEb); base excess in the extracellular fluid compartment (BEecf).

Indicators of redox homeostasis were determined by the activity of catalase (CAT), which converts hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) into water and molecular oxygen and is one of the most important “protective” substances of the body against oxidative stress, using a technique based on the ability of  $H_2O_2$  to form a stable colored complex with molybdenum salts. The intensity of the color of molybdenum peroxide compounds depends on the amount of  $H_2O_2$  in the solution. CAT, decomposing  $H_2O_2$ , reduces the color intensity in the sample [6].

In order to determine the content of thiobarbituric acid products, among which the most common one is malondialdehyde (MDA), formed in the process of enzymatic lipid peroxidation (LPO), mostly arachidonic and linoleic acids, under the influence of ROS, a technique based on the activation of LPO by ferrous ions ( $Fe^{2+}$ ) to the amount that is registered spectrophotometrically was used. At high temperature in an acidic medium, MDA reacts with 2-thiobarbituric acid, forming a colored trimethine complex with an absorption maximum at 532 nm [10].

The actual material was processed on a personal computer in Excel 2010, Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 and R Commander v. 2.4-4 using descriptive statistics. Each parameter was tested for distribution normality. To compare samples with a normal (Gaussian) distribution, the Student’s t-test was used, comparison of three groups was made by ANOVA (with Tukey’s post hoc). To compare samples with a non-normal (non-Gaussian) distribution, Mann-Whitney criterion was used, comparison of three groups was made by Kruskal-Wallis (with Dunn’s post hoc). To identify and evaluate the relationships between quantitative indicators, a correlation analysis was performed using the parametric correlation method with the determination of Pearson linear correlation coefficient ( $R(P)$ ) in case of a normal distribu-



**Table 1 — Blood gas composition in patients with hepatopulmonary syndrome depending on the liver cirrhosis class according to the Child-Turcotte-Pugh score**

Parameter	Patients with LC (n = 44)	LC classes according to the Child-Turcotte-Pugh score			p
		A (n = 12)	B (n = 17)	C (n = 15)	
pH (M ± σ)	7.34 ± 0.05	7.32 ± 0.04	7.34 ± 0.05	7.36 ± 0.05	0.08
PCO <sub>2</sub> , mm Hg (M ± σ)	30.43 ± 5.04	33.41 ± 5.65	30.17 ± 5.14	28.33 ± 3.23	0.03
PO <sub>2</sub> , mm Hg (Me [25.0%; 75.0%])	22.15 [18.80; 29.30]	21.40 [16.78; 25.00]	22.90 [18.20; 31.00]	21.30 [19.65; 29.65]	0.73
HCO <sub>3</sub> , mmol/l (M ± σ)	16.02 ± 2.65	16.52 ± 2.51	15.84 ± 2.81	15.85 ± 2.68	0.77
SBC, mmol/l (M ± σ)	17.55 ± 2.10	17.62 ± 1.71	17.36 ± 2.15	17.72 ± 2.39	0.88
TCO <sub>2</sub> , mmol/l (M ± σ)	16.93 ± 2.77	17.54 ± 2.67	16.74 ± 2.93	16.70 ± 2.77	0.66
Beb, mmol/l (M ± σ)	-8.45 ± 2.75	-8.37 ± 2.32	-8.68 ± 2.82	-8.25 ± 3.11	0.9
BEecf, mmol/l (M ± σ)	-9.62 ± 3.01	-9.42 ± 2.67	-9.88 ± 3.11	-9.47 ± 3.30	0.9
BB, mmol/l (M ± σ)	38.07 ± 3.12	38.59 ± 2.58	37.79 ± 3.05	37.99 ± 3.67	0.81
SAT, % (Me [25.0%; 75.0%])	30.90 [23.10; 49.20]	30.00 [18.25; 33.50]	34.10 [21.60; 56.90]	32.40 [26.15; 54.90]	0.49
O <sub>2</sub> CT, vol.% (Me [25.0%; 75.0%])	4.70 [3.85; 7.70]	5.87 ± 4.50	6.26 ± 3.55	6.34 ± 3.63	0.82
AaDO <sub>2</sub> , mm Hg (Me [25.0%; 75.0%])	82.40 [76.90; 90.40]	82.40 [79.10; 85.25]	80.00 [76.80; 88.30]	86.60 [76.65; 92.55]	0.64
RI, mm Hg (M ± σ)	376.73 ± 156.43	385.75 ± 158.77	376.34 ± 178.48	370.55 ± 137.48	0.97
pHt, (Me [25.0%; 75.0%])	7.34 [7.31; 7.38]	7.34 [7.30; 7.35]	7.34 [7.31; 7.37]	7.37 [7.33; 7.39]	0.13
PCO <sub>2</sub> t, mm Hg (M ± σ)	30.01 ± 4.85	32.54 ± 5.33	30.02 ± 5.22	28.14 ± 3.23	0.07
PO <sub>2</sub> t, mm Hg (Me [25.0%; 75.0%])	21.90 [18.20; 29.05]	20.50 [16.75; 23.40]	22.80 [17.80; 31.00]	21.30 [19.25; 29.75]	0.55

**Table 2 — The content of malondialdehyde and catalase in the blood of patients with hepatopulmonary syndrome depending on the class of liver cirrhosis according to the Child-Turcotte-Pugh score, M ± σ**

Parameter	Patients with LC (n = 44)	LC classes according to the Child-Turcotte-Pugh score			p AB	p AC	p BC
		A (n = 12)	B (n = 17)	C (n = 15)			
CAT, U/ml	26.05 ± 3.74	45.81 ± 8.66	26.67 ± 5.14	9.77 ± 1.96	0.07	0.0005	0.005
MDA, μmol/l	8.14 ± 0.56	5.50 ± 0.68	7.73 ± 0.71	10.71 ± 0.98	0.03	0.0002	0.02

tion and Spearman’s rank correlation coefficient (R (S)) in case of a non-normal distribution. The obtained results were presented as M ± σ, with n as the number of examined patients in the group; in case of abnormal distribution, Me [25.0%; 75.0%] was used. The difference was considered statistically significant if p < 0.05.

## Results

Analysis of blood gas composition parameters depending on the LC class according to the Child-Turcotte-Pugh score revealed a significant difference for PCO<sub>2</sub> (p = 0.03) (Table 1) in the groups. A significant difference was also found (p = 0.02) when comparing this parameter in patients with class A and C according to the Child-Turcotte-Pugh score.

Evaluation of the redox system state demonstrated that in LC patients with a serum increase in MDA, the content of CAT decreases, which is accompanied by an increase in the LC severity according to Child-Turcotte-Pugh criteria. This confirms the strengthening of the oxidative stress effect on the body that at the stage of LC compensation slightly stimulates the activation of the antioxidant protection system, followed by its gradual suppression at the stages of LC sub- and decompensation, depriving the organism of protection against the harmful effects of ROS (Table 2).

Table 3 shows the correlations between the content of CAT, MDA, and parameters of blood gas composition.

According to the results, we did not find statistically significant correlations between the content of CAT and blood gas composition parameters (p > 0.05). Also, we did not find a correlation between MDA content and pH, PO<sub>2</sub>, SBC, BB,

SAT, O<sub>2</sub>CT, RI, pHt, PCO<sub>2</sub>t, PO<sub>2</sub>t (p > 0.05). For SBC, BB correlations with MDA are close to statistically significant (0.05 < p < 0.06), i.e., with an increase in MDA, there was a downward trend in the content of the body’s buffer systems. Perhaps, with a larger sample, these connections would also become significant. A significant inverse relationship was

**Table 3 — Correlations between the content of catalase, malondialdehyde and blood gas composition parameters**

Parameter	CAT		MDA	
	p	R	p	R
pH	0.50	-0.11 (S)	0.47	-0.11 (P)
PCO <sub>2</sub>	0.43	0.12 (S)	0.039	-0.32 (P)
PO <sub>2</sub>	0.41	-0.13 (S)	0.18	-0.21 (S)
HCO <sub>3</sub>	0.93	-0.01 (S)	0.039	-0.32 (P)
SBC	0.59	0.08 (S)	0.052	-0.31 (P)
TCO <sub>2</sub>	0.94	-0.01 (S)	0.036	-0.33 (P)
Beb	0.61	-0.08 (S)	0.049	-0.31 (P)
BEecf	0.61	-0.07 (S)	0.043	-0.32 (P)
BB	0.62	-0.08 (S)	0.059	-0.30 (P)
SAT	0.20	-0.20 (S)	0.20	-0.20 (S)
O <sub>2</sub> CT	0.21	-0.20 (S)	0.13	-0.24 (S)
AaDO <sub>2</sub>	0.24	0.18 (S)	0.044	0.31 (S)
RI	0.25	0.18 (S)	0.12	0.24 (P)
pHt	0.47	-0.11 (S)	0.30	-0.16 (S)
PCO <sub>2</sub> t	0.70	0.06 (S)	0.08	-0.27 (P)
PO <sub>2</sub> t	0.19	-0.20 (S)	0.27	-0.17 (S)

found between MDA and  $\text{PCO}_2$  ( $R = -0.32$ ,  $p = 0.039$ ),  $\text{HCO}_3$  ( $R = -0.32$ ,  $p = 0.039$ ),  $\text{TCO}_2$  ( $R = -0.33$ ,  $p = 0.036$ ),  $\text{Beb}$  ( $R = -0.31$ ,  $p = 0.049$ ),  $\text{BEecf}$  ( $R = -0.32$ ,  $p = 0.043$ ).

A statistical significance was revealed between an increase in MDA content, and therefore an increase in oxidative stress and the venous blood ABB parameters, with the occurrence of hypocapnia, partially compensated metabolic acidosis, and a decrease in the level of base excess in the blood and extracellular fluid.

We found a direct correlation between MDA and  $\text{AaDO}_2$  ( $R = 0.31$ ;  $p = 0.044$ ), so with the MDA increase,  $\text{AaDO}_2$  also increases, indicating the presence of arteriovenous pulmonary shunts, violation of ventilation-perfusion relations associated with oxidative stress.

## Discussion

The results of this study provide further evidence that oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of liver cirrhosis [10] and HPS in particular. In our study, cirrhotic patients with HPS demonstrated significantly higher levels of oxidative stress biomarkers such as malondialdehyde. This can be explained by the activation of lipid peroxidation processes due to an increase in the content of free radicals caused by the impaired liver function and tissue damage due to cirrhosis, tissue hypoxia that occurs in case of HPS, and therefore insufficient activation of the body's antioxidant system to neutralize prooxidants in response to these changes due to a severity disease increase. The absence of changes in the content of catalase in cirrhotic patients with HPS can obviously be explained by the fact that the activity of catalase may not change, especially in the early stages of LC, since this enzyme is also contained in erythrocytes and its activity is compensatory maintained. So, if there is still no complete loss of liver function, the basal enzyme content can be preserved.

There are several potential mechanisms by which oxidative stress may promote the development of HPS. Oxidative stress can directly damage endothelial cells lining the pulmonary vasculature, disrupting normal barrier function, and increasing vascular permeability [11]. Reactive oxygen species can also impair nitric oxide bioavailability and signaling, leading to dysregulated vasodilation and angiogenesis [12]. The systemic inflammation in chronic liver disease further exacerbates oxidative stress and reactive oxygen species generation [13–18]. This suggests that an oxidant-antioxidant imbalance leading to excessive oxidative stress is an important contributor to the intrapulmonary vascular dilatations [19] and impaired gas exchange characteristic of HPS.

To confirm the role of oxidative stress, future studies could evaluate whether targeted antioxidant therapies improve clinical, functional, and hemodynamic parameters in HPS patients. Interventions to reduce oxidative stress such as antioxidants may represent a promising therapeutic approach [15, 16, 20, 21], so their optimal timing, dosage, and specific regimens remain to be elucidated.

In summary, the current study adds to the growing body of evidence implicating oxidative stress as a key driver of HPS development and progression in cirrhotic patients. Controlling excessive oxidative damage through lifestyle,

pharmacologic, or other interventions represents a promising avenue to explore in order to prevent and treat this devastating complication of end-stage liver disease. Unraveling the precise molecular links between oxidative stress and the pulmonary vascular pathology of HPS, their determination should be a priority for future basic science and translational investigation.

## Conclusions

In cirrhotic patients with HPS, there is an intensification of peroxidation with an increase in the cirrhosis class according to the Child-Turcotte-Pugh score, which causes the redox system imbalance in this category of patients, leading to the disorder of ventilation-perfusion relations and the occurrence of partially compensated metabolic acidosis, which requires mandatory correction of redox homeostasis and respiratory disorders.

## References

1. Abarahamovych M.O., Abaramovych O.O., Fayura O.P., Toploko S.Ya. Relation between redox homeostasis blood parameters in cirrhotic patients and endothelial dysfunction development. *Gastroenterologica e Dietologica*. 2020. 66(2). 98-105. doi: 10.23736/S1121-421X.20.02654-9.
2. Fayura O.P., Abaramovych O.O., Abarahamovych M.O., Toploko S.Ya., Fayura L.R., Ferko M.R. The effect of oxidative stress on the autonomic nervous system in patients with liver cirrhosis. *Georgian Medical News*. 2020. 1(298). 94-100.
3. Benz F., Mohr R., Tacke F., Roderburg C. Pulmonary Complications in Patients with Liver Cirrhosis. *J Transl Int Med*. 2020. 8(3). 150-158. doi: 10.2478/jtim-2020-0024.
4. Lange P.A., Stoller J.K. Hepatopulmonary syndrome in adults: Prevalence, causes, clinical manifestations, and diagnosis. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hepatopulmonary-syndrome-in-adults-prevalence-causes-clinical-manifestations-and-diagnosis#H780152237>.
5. Gandhi K.D., Taweeseed P.T., Sharma M., Surani S. Hepatopulmonary syndrome: An update. *World J Hepatol*. 2021. 13(11). 1699-1706. doi: 10.4254/wjgh.v13.i11.1699.
6. Fallon M.B., Krowka M.J., Brown R.S., Trotter J.F., Zacks S., Roberts K.E. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology*. 2008. 135. 1168-1175. doi: 10.1053/j.gastro.2008.06.038.
7. Fuhrmann V., Krowka M. Hepatopulmonary syndrome. *Journal of Hepatology*. 2018. 69(3). 744-745. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.002.
8. Child C.G., Turcotte J.G. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964. 1. 1-85.
9. Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., Pietroni M.C., Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British Journal of Surgery*. 1973. 60(8). 646-649. doi: 10.1002/bjs.1800600817.
10. Allameh A., Niayesh-Mehr R., Aliarab A., Sebastiani G., Pantopoulos K. Oxidative Stress in Liver Pathophysiology and Disease. *Antioxidants (Basel)*. 2023. 12(9). 1653. doi: 10.3390/antiox12091653.
11. Xu D., Hu Y.H., Gou X., Li F.Y., Yang X.Y. et al. Oxidative Stress and Antioxidative Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *Molecules*. 2022. 27(12). 3724. doi: 10.3390/molecules27123724.

12. Zolty R. Pulmonary arterial hypertension specific therapy: The old and the new. *Pharmacol. Ther.* 2020. 214. 107576. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107576.
13. Pomacu M.M., Trașcă M.D., Pădureanu V., Bugă A.M., Andrei A.M. et al. Interrelation of inflammation and oxidative stress in liver cirrhosis. *Exp Ther Med.* 2021. 21(6). 602. doi: 10.3892/etm.2021.10034.
14. Conde de la Rosa L., Goicoechea L., Torres S., Garcia-Ruiz C., Fernandez-Checa J.C. Role of Oxidative Stress in Liver Disorders. *Livers.* 2022. 2(4). 283-314. doi: 10.3390/livers2040023.
15. Seen S. Chronic liver disease and oxidative stress — a narrative review. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* 2021. 15(9). 1021-1035. doi: 10.1080/17474124.2021.1949289.
16. Oxidative Stress in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. An Updated Mini Review. *Front. Med.* 2021. 8. 595371. doi: 10.3389/fmed.2021.595371.
17. Tan H.K., Yates E., Lilly K., Dhanda A.D. Oxidative stress in alcohol-related liver disease. *World J Hepatol.* 2020. 12(7). 332-349. doi: 10.4254/wjh.v12.i7.332.
18. Ramos-Tovar E., Muriel P. Molecular Mechanisms That Link Oxidative Stress, Inflammation, and Fibrosis in the Liver. *Antioxidants.* 2020. 9(12). 1279. doi: 10.3390/antiox9121279.
19. Hecker L. Mechanisms and consequences of oxidative stress in lung disease: therapeutic implications for an aging populace. *American Journal of Physiology — Lung Cellular and Molecular Physiology.* 2018. 314(4). L642-L653. doi: 10.1152/ajplung.00275.2017.
20. Zarifmahmoudi L., Khalesi M., Sadeghi R., Jafari S.A., Kiani M.A., Kianifar H. Medical treatment for hepatopulmonary syndrome: a systematic review. *Reviews in Clinical Medicine.* 2014. 1(4). 165-175. doi: 10.17463/RCM.2014.04.001.
21. Chooklin S., Chuklin S. Hepatopulmonary syndrome: diagnosis and treatment. *Emergency Medicine.* 2023. 19(8). 511-518. doi: 10.22141/2224-0586.19.8.2023.1640.

Received 03.02.2024

Revised 14.02.2024

Accepted 25.02.2024 ■

**Information about authors**

Oksana Faiura, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: fayurchuk@ukr.net; phone: +380(96)8141749; Scopus: 56297364300; <https://orcid.org/0000-0003-1122-9030>

S.Y. Tolopko, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: solomia\_tol@ukr.net; Scopus: 56088928000; <https://orcid.org/0000-0002-4940-3850>

M.O. Abrahamovych, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: marjana2003@ukr.net; Scopus: 6504150522; <https://orcid.org/0000-0002-2827-7170>

M.R. Ferko, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: marija353@email.ua; Scopus: 56089008400; <https://orcid.org/0000-0002-5932-6991>

Z.O. Bilous, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: zoryanabilous@gmail.com; Scopus: 57216726783; <https://orcid.org/0000-0002-8301-2474>

S.I. Guta, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: solomia.guta@gmail.com; Scopus: 57193725210; <https://orcid.org/0000-0002-7943-0139>

O.O. Abrahamovych, MD, DSci, Professor, Department of Family Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: docorest@gmail.com; Scopus: 7801576484; <https://orcid.org/0000-0001-6862-6809>

**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 was carried out as part of the research work of the Department of Internal Medicine 1 of Danylo Halytsky Lviv National Medical University on the topic "Mono- and comorbid lesions of internal organs: risk factors; etiology; pathogenesis; diagnosis; course clinical features; treatment; prevention" (No. 0122U000169).

**Authors' contribution.** O.P. Faiura — research concept and design, collection, and processing of materials; S.Y. Tolopko, M.R. Ferko — collection and processing of materials; M.O. Abrahamovych, O.O. Abrahamovych — research concept and design; Z.O. Bilous, S.I. Guta — analysis of the received data, writing the text.

Фаюра О.П., Толопко С.Я., Абрагамович М.О., Ферко М.Р., Білоус З.О., Гута С.І., Абрагамович О.О.  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

### Оксидативний стрес як один з патогенетичних механізмів виникнення гепатопульмонального синдрому у хворих на цироз печінки

**Резюме.** *Актуальність.* Гепатопульмональний синдром є однією з найбільш небезпечних синдронопій у хворих на цироз печінки, а його патогенез потребує всебічного вивчення. **Мета:** з'ясувати роль оксидативного стресу, порушень кислотно-основної рівноваги та вентиляційно-перфузійних відношень як чинників гепатопульмонального синдрому у хворих на цироз печінки. **Матеріали та методи.** Гепатопульмональний синдром верифіковано в 44 осіб із цирозом печінки згідно з запатентованою методикою «Спосіб діагностики ступенів тяжкості гепатопульмонального синдрому у хворих на цироз печінки». Усім пацієнтам проведено дослідження газового складу венозної крові, її кислотно-основної рівноваги, активності каталази та малонового діальдегіду. Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в програмах Excel 2010, Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 та R Commander v. 2.4-4. **Результати.** Аналізуючи показники газового складу крові залежно від класу цирозу печінки при груповому порівнянні, ми виявили вірогідність різниці для  $PCO_2$  ( $p = 0,03$ ). Також з наростанням тяжкості цирозу печінки та збільшенням вмісту малонового діальдегіду рівень каталази зменшувався, підтверджу-

ючи вплив оксидативного стресу на організм. Було виявлено вірогідний зворотний зв'язок між вмістом малонового діальдегіду та  $PCO_2$  ( $p = 0,039$ ),  $HCO_3^-$  ( $p = 0,039$ ),  $TCO_2$  ( $p = 0,036$ ), Веб ( $p = 0,049$ ), ВЕесф ( $p = 0,043$ ), що пояснює виникнення гіпокапнії, частково компенсованого метаболічного ацидозу. Між рівнем малонового діальдегіду та  $AaDO_2$  зафіксовано пряму кореляцію ( $p = 0,044$ ), що свідчить про наявність артеріовенозних легневих шунтів, порушення вентиляційно-перфузійних відношень у хворих на цироз. Відсутність змін вмісту каталази можна, очевидно, пояснити тим, що її активність може суттєво не змінюватися, особливо на ранніх стадіях цирозу печінки, а підтримується компенсаторно. **Висновки.** У хворих на гепатопульмональний синдром відбувається інтенсифікація пероксидації зі збільшенням тяжкості цирозу печінки, що відображає дисбаланс у редокс-системі, призводить до порушення вентиляційно-перфузійних відношень та виникнення частково компенсованого метаболічного ацидозу.

**Ключові слова:** цироз печінки; гепатопульмональний синдром; внутрішньолегнєва вазодилатація; оксидативний стрес; метаболічний ацидоз



UDC 616.36-003.826

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.1.2024.586>

O.K. Didyk  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

## Assessment of the functional state of gut microbiota in patients with metabolic-associated fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus

**Abstract. Background.** The purpose of the study was to assess the functional state of gut microbiota in patients with metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) combined with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Materials and methods.** The prospective interventional randomized study included 71 patients with MAFLD in combination with T2DM, who were examined and divided into the 2 groups. The first group included 39 people with MAFLD and T2DM without small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). The second group consisted of 32 patients with MAFLD in combination with T2DM and SIBO. The control group included 25 practically healthy patients. The content of serum zonulin was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using test systems IDK Zonulin ELISA, KR5601. Serum concentration of interleukin (IL) 6 and IL-10 was assessed by the ELISA method using the Human Interleukin 6 and 10 ELISA Kit test systems. The content of short-chain fatty acids in feces was determined by gas chromatography with mass spectrometry in the PerkinElmer Clarus 680 GC Gas Chromatograph. **Results.** Patients of the first and second groups had an increase in hepatic aminotransferases, total cholesterol, triglycerides, fasting blood glucose, insulin, HOMA-IR, glycosylated hemoglobin, serum zonulin, leptin, IL-6 and liver attenuation coefficient and a decrease in high-density lipoprotein. The results of steatometry revealed a severe degree of hepatic steatosis (S3) in patients with MAFLD combined with T2DM and SIBO and without SIBO. During the quantitative study of the level of butyric acid in feces, it was found to be significantly reduced, by 2.3 times in the first group and by 3.4 times in the second one, compared to the controls ( $p < 0.001$ ). The content of butyric acid was decreased by 1.4 times in the second group compared to the first one ( $p < 0.001$ ). When evaluating the level of acetic acid, it was found to be significantly increased compared to the controls, by 1.2 times in the first group and by 1.3 times in the second one ( $p < 0.001$ ). The concentration of propionic acid was increased by 1.3 times in the first group and by 1.5 times in the second one compared the control group ( $p < 0.05$ ). When comparing the level of acetic acid, a significant increase by 1.3 times was observed in patients of the first and second groups compared to patients of the control group ( $p < 0.001$ ). The content of propionic and acetic acids was increased by 1.1 times in the second group compared to patients of the first group ( $p < 0.05$ ). When analyzing the correlation coefficients in patients with MAFLD combined with T2DM and SIBO and without SIBO, a direct proportional strong correlation was revealed between the levels of butyric, acetic and propionic acids and serum zonulin, IL-6, IL-10. A direct moderate correlation was found between the content of short-chain fatty acids and leptin, indicators of lipid metabolism (total cholesterol, triglycerides), carbohydrate metabolism (fasting blood glucose, HOMA-IR, HbA1c) and inverse weak correlation with high-density lipoprotein. A direct moderate correlation was revealed between levels of short-chain fatty acids and indicators of functional activity of the liver (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase), liver attenuation coefficient in patients with MAFLD combined with T2DM and SIBO and without SIBO. **Conclusions.** Increased intestinal permeability and hyperleptinemia have been found in patients with MAFLD combined with T2DM and SIBO and without SIBO. When studying the functional state of the gut microbiota, an increase was found in propionic and acetic acids and a decrease in butyric acid, which indicates an increase in the number of

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2024  
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Дідик Ольга Костянтинівна, аспірант та асистент кафедри внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: [olgadidyk06@gmail.com](mailto:olgadidyk06@gmail.com); тел.: +380(73)4033832

For correspondence: Olga Didyk, PhD Student, Assistant at the Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: [olgadidyk06@gmail.com](mailto:olgadidyk06@gmail.com); phone: +380(73)4033832

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

*Bacteroidetes in the intestine and a decrease in Firmicutes. Patients with MAFLD combined with T2DM and SIBO and without SIBO had a direct proportional strong correlation between the levels of butyric, acetic and propionic acids and serum zonulin, IL-6, IL-10, which is associated with pro-inflammatory and anti-inflammatory processes in the intestinal mucosa and a violation of the permeability of the intestinal barrier. It was found that concentrations of short-chain fatty acids correlate with indicators of functional activity of the liver (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase), leptin, indicators of carbohydrate and lipid metabolism, degree of hepatic steatosis.*

**Keywords:** *intestinal permeability; type 2 diabetes mellitus; leptin; short-chain fatty acids; zonulin; metabolic-associated fatty liver disease*

## Introduction

The microbiome plays a key role in the development and functioning of innate and adaptive immune responses [1]. Violation of the permeability of the intestinal barrier due to intestinal dysbiosis is an important pathogenetic aspect for the development and progression of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) [2]. It is extremely important that oxidative stress in the liver, as one of the key mechanisms of the development of MAFLD, can be caused by high concentrations of endotoxin due to a violation of the permeability of the intestinal barrier [3].

Increased permeability is associated with translocation of bacteria and their cell wall components and elevated bacterial lipopolysaccharide, which triggers a TLR4-mediated pro-inflammatory cascade in immune cells (monocytes, macrophages and Kupffer cells) leading to increased synthesis of zonulin, a protein that is one of the regulators of intestinal permeability [4].

Short-chain fatty acids (SCFAs) play an important role in regulating the integrity of the epithelial barrier through coordinated regulation of tight junction proteins, which themselves regulate the intracellular molecular pathway between the lumen and hepatic portal system [5].

SCFAs are monocarboxylic acids with a chain length of up to 6 carbon atoms. SCFAs, mainly acetate, propionate, and butyrate, are organic fatty acids synthesized from non-digestible proteins and fibers via anaerobic fermentation by the gut microbiota [6]. There are numerous studies demonstrating that SCFAs activate the G-protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 in the surface of the gut enteroendocrine L cells. Activation of GPR41 and GPR43 on the surface of the L cells increases secretion of glucagon-like peptide-1 [7]. Glucagon-like peptide-1 leads to reduction of glucagon secretion and improves insulin sensitivity, a decrease in oxidative stress and enhances lipid oxidation in the liver, which contributes to reduced steatosis [7].

Further work is urgently needed in human models to determine whether SCFAs play an important role in mucosal maintenance and integrity.

**The aim of the investigation** was to assess the functional state of gut microbiota in patients with MAFLD combined with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

## Materials and methods

The study was approved by the commission on biotic expertise and ethics of scientific research (protocol No. 150 dated October 18, 2021) at Bogomolets National Medical University and performed at the clinical base of the Department of Internal Medicine 1 from 2021 to 2023. All patients who participated in the study signed an informed consent.

The prospective interventional randomized study included 71 patients with MAFLD combined with T2DM, who were examined and divided into the 2 groups. The first group included 39 patients with MAFLD and T2DM without small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). The second group consisted of 32 people with MAFLD combined with T2DM and SIBO. The control group included 25 practically healthy patients.

The inclusion criteria were men and women aged 25–78 years, patients with MAFLD in combination with type 2 diabetes, whose diagnosis was established by determining the degree of steatosis based on the results of ultrasound steatometry (Ultrasign Soneus P7 device with a 1–6 MHz convex sensor) performed on the scale of ultrasound attenuation (ultrasound attenuation coefficient  $\geq 2.2$  dB/cm) and diagnostic criteria of carbohydrate metabolism disorders according to the 2023 American Diabetes Association guidelines [8].

The exclusion criteria were viral hepatitis, alcoholic liver disease, autoimmune hepatitis, drug-induced liver damage, Wilson-Konovalov disease, type 1 diabetes, decompensated type 2 diabetes mellitus, cancer, pregnancy, refusal to participate in the study.

Blood samples were collected to evaluate indicators of liver functional activity (alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)), carbohydrate (fasting blood glucose (FBG), insulin, HOMA-IR, glycosylated hemoglobin (HbA1c)) and lipid (total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein (HDL)) metabolism. Analyses were performed using a biochemistry analyzer Cobas 6000 with appropriate reagent kits (Roche Diagnostics, Switzerland). The content of serum zonulin was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using test systems IDK Zonulin ELISA, KR5601 (Immundiagnostik AG, Germany). ELISA method was used to quantify serum leptin.

The concentration of human interleukin (IL) 6 and IL-10 in serum was assessed by the ELISA method using the Human Interleukin 6 and 10 ELISA Kit test systems (Elabscience, USA). The content of short-chain fatty acids in feces was determined by gas chromatography with mass spectrometry on the PerkinElmer Clarus 680 GC Gas Chromatograph (USA).

The lactulose hydrogen breath test was used to diagnose SIBO. It was performed using the Advanced Hydrogen Breath Testing (Micro H2 Meter) device.

The Microsoft Office 2016 software package, MedStat version 5.2. and EZR version 3.4.1 (the R Foundation for Statistical Computing) were used for statistical processing of the obtained results. When checking the distribution of the obtained data for normality, the Shapiro-Wilk test was

used. With a normal distribution, quantitative variables were described by the arithmetic mean value with a standard deviation (mean ± SD); with a deviation from the normal distribution, by the median with the first and third quartiles (median (Q1-Q3)). To check the differences between 3 groups when the data is normally distributed, the method of multiple comparisons ANOVA was used, when it was different from the normal, the Kruskal-Wallis test. Spearman's rank correlation coefficient (r) was calculated for correlation analysis between variables. Differences between groups were considered likely to be significant when the value of p < 0.05 was reached.

## Results

The clinical and diagnostic characteristics of patients are shown in Table 1. In patients of the first and second groups, an increase in hepatic aminotransferases, total cholesterol, triglycerides, fasting blood glucose, insulin, HOMA-IR,

glycosylated hemoglobin, serum zonulin (Fig. 1), leptin (Fig. 2), IL-6 and liver attenuation coefficient (LAC) was found and a decrease in high-density lipoprotein.

The results of steatometry revealed a severe degree of hepatic steatosis (S3) in patients with MAFLD combined with T2DM and SIBO and without SIBO.

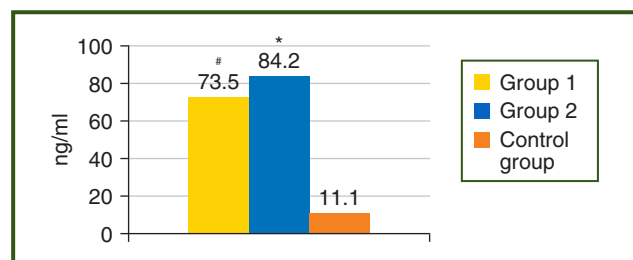
During the quantitative study of the level of butyric acid in feces, it was found to be significantly reduced, by 2.3 times in the first group and by 3.4 times in the second group, compared to the controls (p < 0.001). The content of butyric acid was decreased by 1.4 times in the second group compared to the first one (p < 0.001) (Table 1, Fig. 3).

When comparing the level of acetic acid, it was found to be significantly increased, by 1.2 times in the first group and by 1.3 times in the second group, compared to the controls (p < 0.001). During the study, the concentration of propionic acid was increased by 1.3 times in the first group and

**Table 1 — Clinical and diagnostic characteristics of patients**

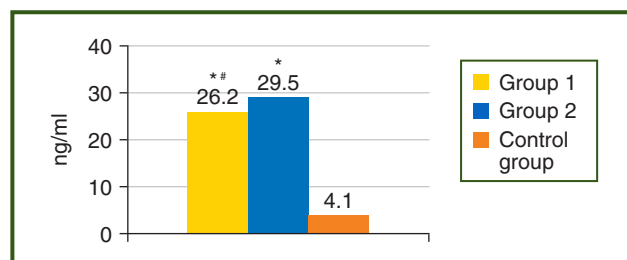
Parameter	Groups of patients		
	First group (n = 39)	Second group (n = 32)	Control group (n = 25)
Sex (female/male), n (%)	26 (67 %)/13 (33 %)	17 (53 %)/15 (47 %)	16 (64 %)/9 (36 %)
Age, years	59.6 ± 3.1	60.1 ± 3.5	57.3 ± 3.9
BMI, kg/m <sup>2</sup>	30.1 (27.6–31)**	31.5 (26.5–32.1)*	22.6 (21.3–24.4)
ALT, U/L	58.4 ± 2.1**	58.9 ± 1.7*	16.3 ± 0.6
AST, U/L	48.3 ± 3.3**	49.4 ± 1.1*	17.1 ± 2.7
FBG, mmol/L	9.5 ± 0.8**	9.8 ± 0.7*	4.5 ± 0.1
HOMA-IR	10.9 (8.7–12.6)**	10.7 (8.4–12.8)*	2.1 (1.9–2.2)
HbA1c, %	8.8 (8.0–9.8)**	8.9 (8.4–10.2)*	4.7 (4.4–4.8)
TC, mmol/L	5.5 ± 0.1**	5.8 ± 0.4*	3.81 ± 0.70
TG, mmol/L	1.9 (1.8–2.0)**	2.0 (1.9–2.2)*	1.2 (1.1–1.4)
HDL, mmol/L	0.8 ± 0.1**	0.9 ± 0.1*	1.9 ± 0.2
Leptin, ng/ml	26.2 ± 0.3* **	29.5 ± 2.1*	4.1 ± 0.5*
Serum zonulin, ng/ml	73.5 ± 3.2* **	84.2 ± 2.9*	11.1 ± 1.3
IL-6, pg/ml	9.8 ± 1.1**	10.1 ± 1.5*	3.1 ± 0.7
IL-10, pg/ml	2.1 ± 0.9**	2.4 ± 1.2*	5.3 ± 1.1
Butyric acid in feces, μmol/g	12.1 (11.9–14.2)* **	8.5 (8.1–11.4)*	28.4 (27.2–29.8)
Acetic acid in feces, μmol/g	108.8 (107.5–111.7)* **	116.4 (114–122.9)*	86.3 (85.5–87.7)
Propionic acid in feces, μmol/g	41.2 (38.6–42.8)* **	46 (40.7–46.6)*	31.7 (30.4–33.5)
LAC, dB/cm	2.94 ± 0.01**	2.95 ± 0.02*	1.44 ± 0.04

Notes: \* — p < 0.001 — relative to the control group; # — p > 0.05 — group 1 compared to group 2; \*\* — p < 0.05 — group 1 compared to group 2.



Notes: \* — p < 0.001 — relative to the control group; # — p < 0.05 — group 1 compared to group 2.

**Figure 1 — The content of serum zonulin in patients with MAFLD combined with type 2 diabetes and SIBO and without SIBO**



Notes: \* — p < 0.001 — relative to the control group; # — p < 0.05 — group 1 compared to group 2.

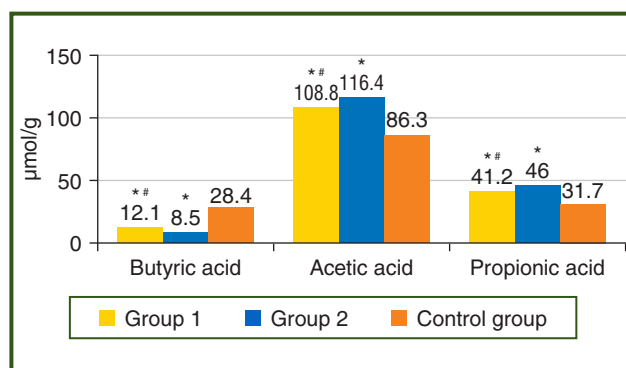
**Figure 2 — The content of leptin in patients with MAFLD combined with type 2 diabetes and SIBO and without SIBO**



by 1.5 times in the second group compared to the controls ( $p < 0.05$ ) (Table 1, Fig. 3). When comparing the level of acetic acid, a significant increase by 1.3 times was observed in patients of the first and second groups compared to the control group ( $p < 0.001$ ). The content of propionic and acetic acid increased by 1.1 times in the second group compared to the first one ( $p < 0.05$ ) (Table 1, Fig. 3).

Tables 2 and 3 show the results of the correlation analysis. A direct proportional strong correlation was revealed between the levels of butyric, acetic, and propionic acids and serum zonulin, IL-6, IL-10 in patients with MAFLD combined with T2DM and SIBO and without SIBO.

When studying relationships, a direct moderate correlation was found between the content of SCFAs and leptin, indicators of lipid metabolism (TC, TG), carbohydrate metabolism (FBG, HOMA-IR, HbA1c) and inverse weak correlation with HDL.



Notes: \* —  $p < 0.001$  — relative to the control group; # —  $p < 0.05$  — group 1 compared to group 2.

Figure 3 — The content of short-chain acids in feces of patients with MAFLD combined with type 2 diabetes and SIBO and without SIBO

Table 2 — Correlations between short-chain fatty acids, serum zonulin, leptin and IL-6, IL-10, indicators of the structural and functional state of the liver, lipid, and carbohydrate metabolism in patients with MAFLD combined with T2DM without SIBO ( $p < 0.05$ )

Indicators	Butyric acid	Acetic acid	Propionic acid
ALT, U/L	0.311	0.315	0.319
AST, U/L	0.320	0.314	0.326
FBG, mmol/L	0.367	0.372	0.364
HOMA-IR	0.396	0.391	0.382
HbA1c, %	0.339	0.343	0.334
TC, mmol/L	0.317	0.321	0.313
TG, mmol/L	0.232	0.230	0.231
HDL, mmol/L	-0.208	-0.219	-0.216
Leptin, ng/ml	0.522	0.529	0.518
Serum zonulin, ng/ml	0.737	0.734	0.737
IL-6, pg/ml	0.721	0.724	0.713
IL-10, pg/ml	0.731	0.728	0.725
LAC, dB/cm	0.323	0.319	0.321

Table 3 — Correlations between short-chain fatty acids, serum zonulin, leptin and IL-6, IL-10, indicators of the structural and functional state of the liver, lipid, and carbohydrate metabolism in patients with MAFLD combined with T2DM and SIBO ( $p < 0.05$ )

Indicators	Butyric acid	Acetic acid	Propionic acid
ALT, U/L	0.314	0.327	0.313
AST, U/L	0.322	0.318	0.321
FBG, mmol/L	0.387	0.382	0.374
HOMA-IR	0.412	0.401	0.404
HbA1c, %	0.344	0.352	0.341
TC, mmol/L	0.321	0.316	0.319
TG, mmol/L	0.231	0.236	0.231
HDL, mmol/L	-0.205	-0.211	-0.213
Leptin, ng/ml	0.409	0.412	0.417
Serum zonulin, ng/ml	0.754	0.721	0.732
IL-6, pg/ml	0.713	0.716	0.719
IL-10, pg/ml	0.726	0.710	0.721
LAC, dB/cm	0.310	0.314	0.315

A direct moderate correlation was revealed between the levels of SCFAs and indicators of functional activity of the liver (ALT, AST), liver attenuation coefficient (LAC) in patients with MAFLD combined with T2DM and SIBO and without SIBO.

## Discussion

Determination of a specific type of SCFAs allows to carry out comprehensive assessment of the functional state of the gut microbiota.

Among SCFAs produced in the colon, butyrate appears to be the most important regulator of tight junction proteins and has been shown to enhance intestinal barrier function through increased expression of claudin-1 and zonula occludens-1 and occludin redistribution, proteins, which are critical components of the tight junction assembly [9]. Butyrate has been shown to reverse the aberrant expression of zonula occludens-1 and decrease lipopolysaccharide translocation leading to inhibition of macrophage activation, pro-inflammatory cytokine production and neutrophil infiltration resulting in reduced hepatic liver injury in rats [10].

Butyrate and propionate reduce the expression of tumor necrosis factor and nitric oxide synthase in lipopolysaccharide-induced monocytes. In macrophages, butyrate exerts anti-inflammatory effects by reducing the production of induced nitric oxide synthase, monocyte chemoattractant protein-1, tumor necrosis factor  $\alpha$ , and IL-6 through free fatty acid receptor 3 [11].

Recent literature data indicate that acetic and propionic acids participate in gluconeogenesis and lipogenesis in the liver. Butyrate induces expression of genes participated in gluconeogenesis in the intestine [12]. SCFAs can stimulate the secretion of glucagon-like peptide-1 by activating free fatty acid receptor 2, which indirectly regulates blood glucose levels by increasing insulin secretion and decreasing pancreatic glucagon secretion [13]. In addition to glucagon and insulin, leptin also plays an important role in blood glucose balance. Leptin resistance causes hyperinsulinemia and insulin resistance, which play a key role in the development of obesity, MAFLD and T2DM [14].

The study has demonstrated increased serum zonulin and leptin levels, suggesting increased intestinal permeability and hyperleptinemia in patients with MAFLD combined with T2DM and SIBO and without SIBO. An increase in the level of IL-6 in patients with MAFLD, type 2 diabetes and SIBO and without SIBO indicates chronic subclinical inflammation.

When studying the functional state of the intestinal microbiota, a decrease in butyric acid was detected, which indicates a decrease in butyrate-producing bacteria and, as a result, butyrate, which is important for modulating the immune system, increasing the antibacterial activity of macrophages, promoting protective and reparative processes in the intestine, regulating the integrity and functions of the intestinal barrier. It may also indicate a decrease in the number of *Firmicutes* in the gut that produce butyrate.

An increased concentration of acetic and propionic acids was revealed, which contributed to pro-inflammatory processes in the intestinal mucosa. This suggests that acetic and propionic acids are involved in the pro-inflammatory process

of chronic subclinical inflammation. It can also indicate the presence of an increased number of *Bacteroidetes* in the intestine, which mainly produce acetate and propionate.

The obtained results of the correlation analysis give reason to assert that an increase in the concentration of propionic, acetic acids and a decrease in butyric acid are associated with pro-inflammatory and anti-inflammatory processes in the intestinal mucosa and a violation of the permeability of the intestinal barrier. This is evidenced by a strong correlation between the level of SCFAs, serum zonulin and interleukins 6 and 10.

It was found that concentrations of short-chain fatty acids correlate with indicators of functional activity of the liver (ALT, AST), leptin, parameters of carbohydrate and lipid metabolism, degree of hepatic steatosis.

## Conclusions

1. Increased intestinal permeability and hyperleptinemia have been found in patients with MAFLD in combination with T2DM and SIBO and without SIBO.

2. When studying the functional state of the gut microbiota, an increase in propionic and acetic acid was found and a decrease in butyric acid, which indicates an increase in the number of *Bacteroidetes* in the intestine and a decrease in *Firmicutes*.

3. In patients with MAFLD combined with T2DM and SIBO and without SIBO, a direct proportional strong correlation was revealed between the levels of butyric, acetic, and propionic acids and serum zonulin, IL-6, IL-10. This is associated with pro-inflammatory and anti-inflammatory processes in the intestinal mucosa and a violation of the permeability of the intestinal barrier.

4. It was found that concentrations of short-chain fatty acids correlate with indicators of functional activity of the liver (ALT, AST), leptin, indicators of carbohydrate and lipid metabolism, degree of hepatic steatosis.

## References

1. Leung C. et al. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. 2016. Vol. 13. No. 7. P. 412-425. doi: 10.1038/nrgastro.2016.85.
2. Augustyn M. et al. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical and Experimental Hepatology*. 2019. Vol. 5. No. 1. P. 1-10. doi: 10.5114/ceh.2019.83151.
3. Kessoku T. et al. Endotoxins and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Frontiers in Endocrinology*. 2021. Vol. 12. P. 770-786. doi: 10.3389/fendo.2021.770986.
4. Ferolla S.M. et al. The role of intestinal bacteria overgrowth in obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2014. Vol. 6. No. 12. P. 5583-99. doi: 10.3390/nu6125583.
5. Silva Y.P. et al. The Role of Short-Chain Fatty Acids from Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Frontiers in Endocrinology*. 2020. Vol. 11. No. 25. doi: 10.3389/fendo.2020.00025.
6. Wolever T.M., Brighenti F., Royall D., Jenkins A.L., Jenkins D.J. Effect of rectal infusion of short chain fatty acids in human subjects. *Am J Gastroenterol*. 1989. Vol. 84. No. 9. P. 1027-33.
7. Tolhurst G. et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012. Vol. 61. No. 2. P. 364-71. doi: 10.2337/db11-1019.

8. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R. et al. Erratum. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl. 1):S19-S40. *Diabetes Care*. 2023. Vol. 46. No. 5. P. 1106. doi: 10.2337/dc23-er05.

9. Vallianou N. et al. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Perspectives. *Biomolecules*. 2021. Vol. 12. No. 1. P. 56. doi: 10.3390/biom12010056.

10. Gao Zh. et al. Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*. 2009. Vol. 58. No. 7. P. 1509-17. doi: 10.2337/db08-1637.

11. Vinolo M.A.R. et al. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients*. 2011. Vol. 3. No. 10. P. 858-76. doi: 10.3390/nu3100858.

12. Den Besten G. et al. Short-Chain Fatty Acids Protect Against High-Fat Diet-Induced Obesity via a PPAR $\gamma$ -Dependent Switch from Lipogenesis to Fat Oxidation. *Diabetes*. 2015. Vol. 64. No. 7. P. 2398-408. doi: 10.2337/db14-1213.

13. Miele L. et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009. Vol. 49. No. 6. P. 1877-87. doi: 10.1002/hep.22848.

14. Minokoshi Y. et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature*. 2002. Vol. 415. No. 6869. P. 339-43. doi: 10.1038/415339a.

Received 02.02.2024

Revised 13.02.2024

Accepted 24.02.2024 ■

#### Information about author

Olga Didyk, PhD Student, Assistant at the Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: olgaidyk06@gmail.com; phone: +380(73)4033832; https://orcid.org/0000-0003-4536-3377

**Conflicts of interests.** Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.  
**Information about funding.** Not stated.

Дідик О.К.

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

### Оцінка функціонального стану мікробіоти кишечника в пацієнтів із метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу

**Резюме. Актуальність.** Метою дослідження було оцінити функціональний стан мікробіоти кишечника в осіб із метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки (МАЖХП) у поєднанні з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяв участь 71 пацієнт із МАЖХП, поєднаною з ЦД 2 типу, яких було обстежено та розділено на 2 групи. До першої групи ввійшли 39 осіб із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу без синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР), до другої — 32 пацієнти з МАЖХП, поєднаною з ЦД 2 типу та СНБР. Групу контролю становили 25 практично здорових осіб. Уміст зонуліну в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем IDK Zonulin ELISA, KR5601. Концентрацію інтерлейкіну (ІЛ) 6 та ІЛ-10 у сироватці крові оцінювали за допомогою ІФА та тест-систем Human Interleukin 6 and 10 ELISA Kit. Рівень коротколанцюгових жирних кислот у калі визначали методом газової хроматографії з мас-спектрометрією на газовому хроматографі PerkinElmer Clarus 680 GC. **Результати.** У хворих першої та другої груп встановлено підвищення печінкових амінотрансфераз, загального холестерину, тригліцеридів, глюкози крові натще, інсуліну, індексу НОМА-ІR, глікозильованого гемоглобіну, зонуліну сироватки крові, лептину, ІЛ-6 і коефіцієнта затухання ультразвуку та зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності. За результатами стеатометрії зафіксовано тяжкий ступінь стеатозу (S3) у пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу й СНБР та без СНБР. При кількісному дослідженні рівня масляної кислоти у фекаліях встановлено його вірогідне зменшення в 2,3 раза в першій групі та в 3,4 раза в другій порівняно з групою контролю ( $p < 0,001$ ). У хворих другої групи вміст масляної кислоти був знижений в 1,4 раза порівняно з пацієнтами першої групи ( $p < 0,001$ ). При порівнянні рівня оцтової кислоти виявлено його вірогідне підвищення в 1,2 раза в першій групі та в 1,3 раза в другій порівняно з контрольною групою ( $p < 0,001$ ). Установлено збільшення концентрації пропіонової кислоти в 1,3 раза в першій групі та в 1,5 раза в другій порівняно з групою контролю ( $p < 0,05$ ). У хворих першої та другої груп спостерігалось вірогідне підвищення рівня оцтової

кислоти в 1,3 раза відносно контрольної групи ( $p < 0,001$ ). При порівнянні концентрацій пропіонової та оцтової кислоти в другій групі спостерігалось їх збільшення в 1,1 раза порівняно з першою ( $p < 0,05$ ). Аналіз коефіцієнтів кореляції в осіб із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу й СНБР та без СНБР виявив прямий пропорційний сильний зв'язок між рівнями масляної, оцтової та пропіонової кислот і сироваткового зонуліну, ІЛ-6, ІЛ-10. При вивченні кореляцій встановлено прямий помірний зв'язок між умістом коротколанцюгових жирних кислот і лептину, показниками ліпідного (загальний холестерин, тригліцериди), вуглеводного обміну (глюкоза крові, НОМА-ІR, НbA1c) і зворотну слабку кореляцію з рівнем ліпопротеїнів високої щільності. Зафіксовано прямий помірний кореляційний зв'язок між рівнями коротколанцюгових жирних кислот та показниками функціональної активності печінки (аланінамінотрансфераза, аспаратамінотрансфераза), ступенем стеатозу в осіб із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу й СНБР та без СНБР. **Висновки.** У пацієнтів із МАЖХП, поєднаною з ЦД 2 типу й СНБР та без СНБР, виявили підвищену кишкову проникність та гіперлептинемію. При дослідженні функціонального стану мікробіоти кишечника встановлено підвищення рівнів пропіонової та оцтової кислот та зниження масляної, що свідчить про збільшення кількості *Bacteroidetes* у кишечнику та зменшення *Firmicutes*. У пацієнтів із МАЖХП у поєднанні з ЦД 2 типу й СНБР та без СНБР виявлено прямий пропорційний сильний кореляційний зв'язок між рівнями масляної, оцтової та пропіонової кислот, зонуліну в сироватці крові та ІЛ-6, ІЛ-10, що асоціюється з прозапальними і протизапальними процесами в слизовій оболонці кишечника й порушеннями проникності кишкового бар'єра. Установлено, що концентрації коротколанцюгових жирних кислот корелюють з показниками функціональної активності печінки (аланінамінотрансфераза, аспаратамінотрансфераза), рівнем лептину, показниками вуглеводного та ліпідного обміну, ступенем стеатозу печінки. **Ключові слова:** кишкова проникність; цукровий діабет 2 типу; лептин; коротколанцюгові жирні кислоти; зонулін; метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки



# ПЕНТАСА

месалазин

FERRING  
PHARMACEUTICALS

## УНІКАЛЬНА ТЕХНОЛОГІЯ ДЛЯ БІЛЬШ НАДІЙНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ



## ЗДОРОВ'Я КИШЕЧНИКА

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

Фармакотерапевтична група.

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

Діюча речовина: месалазин.

Лікарська форма.

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

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

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

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

Показання.

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

Виразковий проктосигмоїдит та лівобічний коліт (суспензія).

Виразковий проктосигмоїдит та лівобічний коліт (супозиторії).

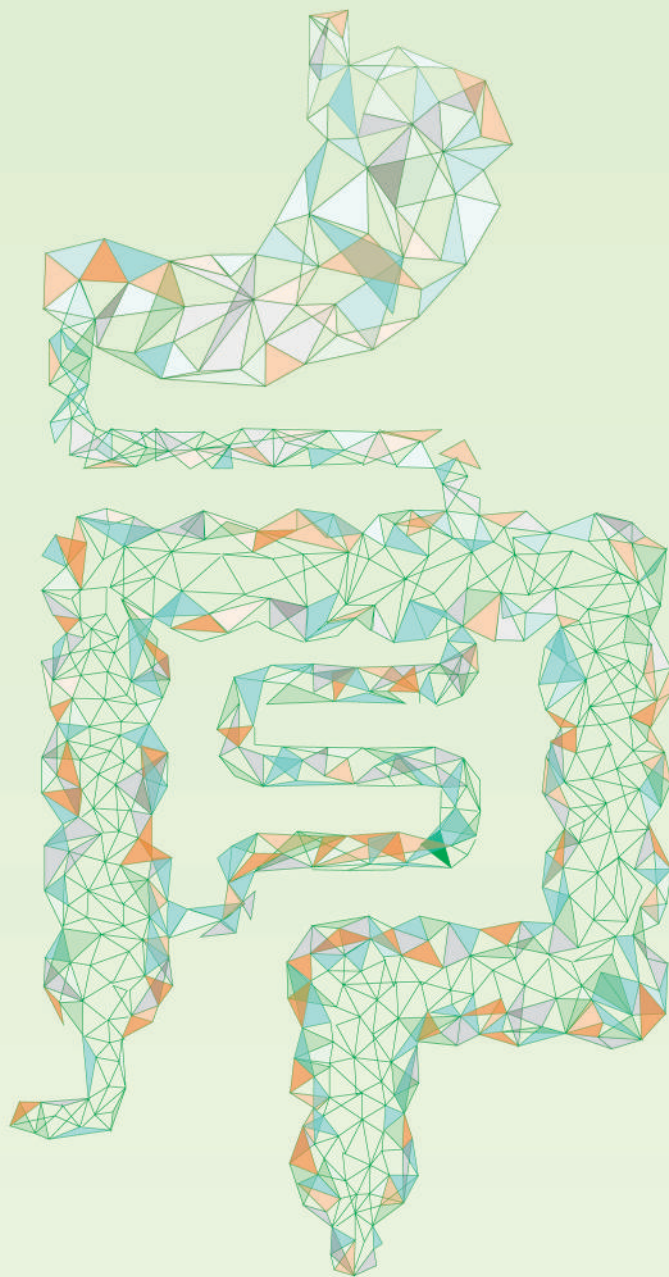
Противопозання. Гіперчутливість до месалазину, до будь-якого з компонентів препарату або до саліцилатів, виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки в стадії загострення, тяжка печінкова та/або ниркова недостатність, геморагічний діатез.

Спосіб застосування та дози.

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

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

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



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

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

**Термін придатності.** 2 роки для гранул, 3 роки для таблеток, супозиторіїв та суспензії. Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла місці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробники.**

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

Феррінг ГмбХ, Німеччина / Ferring GmbH, Germany,

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

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

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

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

UA/PEN/2021/02/001

**!** **H. Pylori – ОСНОВНА ПРИЧИНА гастриту, пептичної виразки та раку шлунка!**<sup>1</sup>

**!** **До 80 % дорослих українців інфіковані H. Pylori!**<sup>2</sup>

**ДОВЕДЕНО,** що раннє виявлення та лікування хелікобактерної інфекції призводить до достовірного зниження захворюваності на рак шлунка<sup>3</sup>

**»»» Вчасно діагностуйте хелікобактерну інфекцію у своїх пацієнтів за допомогою швидкого тесту CITO TEST® H.Pylori Ag!**



**»»» CITO TEST® H.Pylori Ag – швидка, точна та обґрунтована діагностика хелікобактерної інфекції!**

- 🕒 ШВИДКО** – результат тестування через 10 хв
- ✅ ТОЧНО** – виявляє збудника у більше ніж 99 % випадків<sup>4</sup>
- 👍 РЕКОМЕНДОВАНО\*** міжнародними та українськими клінічними протоколами<sup>1,5,6</sup>

\* Мається на увазі виявлення антигену до H.pylori у фекаліях згідно зі стратегією test and treat (Маастрихт V).

1. ПЕПТИЧНА ВИРАЗКА ШЛУНКА ТА ДВАНДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ. АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2. Дорофеев А.Э., Руденко Н.Н. Инфекция Helicobacter pylori в Украине. Как повысить эффективность эрадикации? Гастроэнтерология. Том 52, № 3, 2018 р.

3. Раннє виявлення та лікування хелікобактерної інфекції призводить до зниження захворюваності на рак шлунка

Lee Y.C. et al., 2016; Choi I.J. et al., 2018

4. Інструкція для використання CITO TEST® H.Pylori Ag

5. Всеобщие рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. Helicobacter pylori в развивающихся странах. Август 2010

6. УНІФІКОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ «ДИСПЕПСІЯ»

**ТОВ «НВК «ФАРМАСКО»**

тел.: +38 (044) 537 08 04

e-mail: [contact@pharmasco.com](mailto:contact@pharmasco.com)

[www.pharmasco.com](http://www.pharmasco.com)

Детальніше про  
CITO TEST® H.Pylori Ag



Інформація для медичних установ та лікарів.

ДВ № 11 від 20.01.2023 р.

**ФАРМАСКО**

МИ РОБИМО ІННОВАЦІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ДОСТУПНИМИ В УКРАЇНІ

**Pharmasco®**  
ЛАБОРАТОРІЯ В КИШЕНІ

## Комплексна профілактика НПЗП-індукованих уражень шлунково-кишкового тракту

15–16 лютого за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, Української асоціації гастроентерологів, Української асоціації медичної освіти, Видавничого дому «Заславський» відбувся медичний форум «Дні гастроентерології в Чернігові» з міжнародною участю. У рамках цього заходу розглядалися стандарти морфологічної діагностики захворювань шлунка, важливі акценти у веденні пацієнтів з функціональною диспепсією, фенотипи гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби і механізми розвитку симптомів, НПВП-індуковані ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та інші.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) активно використовуються в клінічній практиці й повсякденному житті при широкому колі патологічних станів і захворювань і входять в арсенал лікарів різних спеціальностей. Вони мають високу фармакотерапевтичну ефективність за основними показаннями, однак з прийомом НПЗП асоціюється цілий спектр різних ускладнень. Особливої актуальності набуває негативна специфічна дія НПЗП на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту.

**З доповіддю «Комплексна профілактика НПЗП-гастропатій і НПЗП-індукованих ентероколітитів» виступив доктор медичних наук, професор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика Андрій Едуардович Дорофєєв.**

НПЗП-індуковані ураження ШКТ є важливою медико-соціальною проблемою. Щорічно 107 000 пацієнтів госпіталізують і не менше ніж 16 000 хворих помирають через ускладнення з боку ШКТ, що пов'язані із застосуванням НПЗП тільки в США. В Україні НПЗП-гастроентеропатії займають третє-четверте місце серед усіх захворювань ШКТ. У 25 % хворих, які постійно приймають НПЗП, розвиваються виразки шлунка або дванадцятипалої кишки (ДПК), у 2–4 % — кровотечі або перфорації.

До 40–50 % усіх випадків гострих ШКТ-кровотеч викликані прийомом НПЗП, у нашій країні цей показник ще вище — 70–75 %. Щорічні прями й непрямі витрати на гастроінтестинальні побічні ефекти, що пов'язані з прийомом НПЗП, становлять понад 7 мільярдів доларів, що відповідає 272 \$ на одного хворого.

Доведено, що внаслідок дії низьких доз аспірину, НПЗП і *H.pylori* інфекції, а також при їх сумарному ефекті виникають ушкодження верхніх відділів ШКТ. НПЗП і аспірин знижують рН шлункового соку і кро-

вотік у слизовій оболонці шлунка (СОШ), викликають ураження СОШ опосередковано через поліморфно-ядерні клітини. *H.pylori* також призводить до пошкодження СОШ. Якщо пацієнти мають *H.pylori* та застосовують НПЗП, ризик виникнення ускладнень у верхніх відділах ШКТ значно зростає.

В обсерваційному дослідженні, що мало мультицентровий, мультиплікативний, крос-секційний характер і тривало з 2016 по 2022 рік, був проведений аналіз ендоскопічних даних і частоти контамінації слизової оболонки шлунка *H.pylori*. У дослідженні взяли участь 5903 пацієнти гастроентерологічного профілю віком від 18 до 94 років.

Візуальні ендоскопічні зміни верхніх відділів ШКТ були оцінені в 5801 з 5903 хворих. 102 пацієнтам не було проведено ендоскопічне дослідження у зв'язку з відмовою хворого. Середній вік пацієнтів становив  $50,5 \pm 15,6$  року, жінок було 3188 (54,0 %), чоловіків — 2715 (46,0 %). Наявність *H.pylori*-інфекції оцінювали до початку лікування.

Результати дослідження продемонстрували, що серед пацієнтів з органічною патологією шлунка і ДПК в українській популяції домінують хворі з хронічним гастритом — 52,8 %, з високою інфікованістю *H.pylori*, що в більшості пацієнтів потребує проведення ерадикаційної терапії.

Серед неінвазивних методів діагностики хелікобактерної інфекції варто виділити тест на антигени *H.pylori* в калі, який має високий рівень доказовості, є ефективним для верифікації активної інфекції та має високу ефективність для контролю ерадикації.

Для ідентифікації інфекції *H.pylori* існує СІТО TEST® *H.Pylori* Ag від українського виробника «Фармаско» — єдиний швидкий тест для її визначення, доступний в аптеках України. Цей тест дуже зручний, не



потребує особливої підготовки хворого, результат тестування відомий уже через 10 хв, а його точність становить 99 %. СІТО TEST® *H. Pylori* Ag є валідованим, він продемонстрував свою ефективність у клінічних випробуваннях на базі Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Процедура тестування за допомогою СІТО TEST® *H. Pylori* Ag достатньо проста:

— крок 1 — необхідно провести забір матеріалу (кал) для аналізу. За потреби матеріал може зберігатися 1–2 доби в холодильнику;

— крок 2 — приготувати зразок. Відкрити пробірку для зразка і внести в пробірку за допомогою палички 50 мг фекалій з 4 різних ділянок або за допомогою піпетки 125 мкл фекалій у разі, якщо матеріал рідкий. Закрити пробірку зі зразком і розчинником і ретельно струсити до однорідності;

— крок 3 — виконати тест. Зачекати 30 хв, щоб вміст пробірки набув кімнатної температури в разі зберігання матеріалу в холодильнику. Спочатку необхідно дістати тест-касету з упаковки, струсити пробірку ще раз і відламати кінчик її кришечки. Внести 2 краплі отриманого зразка в S-віконце касети. Зачекати 10 хв для індикації у віконці результатів;

— крок 4 — провести інтерпретацію тесту. Поява однієї контрольної лінії у віконці результату свідчить про негативний результат, тобто антигени *H. pylori* не були виявлені в приготованому зразку або їх вміст нижче від порогового рівня тесту. Поява контрольної (С) і тестової (Т) ліній свідчить про позитивний результат тестування. Недійсний результат — відсутність контрольної лінії незалежно від появи чи відсутності тестової лінії.

Отже, за допомогою СІТО TEST® *H. pylori* Ag компанії «Фармаско» можна швидко отримувати точний результат і визначитися з подальшою тактикою лікування, що є особливо важливим в умовах воєнного часу.

Український виробник швидких тестів «Фармаско» 22 роки на ринку України забезпечує фахівців галузі охорони здоров'я та споживачів високочутливими, простими у використанні засобами швидкої діагностики найвищої якості. «Фармаско» є визнаним експертом серед медичної спільноти і користується довірою споживачів своєї продукції.

Окрім тесту для діагностики хелікобактерної інфекції СІТО TEST® *H. pylori* Ag, український виробник «Фармаско» пропонує:

— швидкі тести для діагностики шлунково-кишкових кровотеч:

- тест для виявлення прихованої крові у фекаліях СІТО TEST® FOB;

- тест для виявлення трансферину у фекаліях СІТО TEST® Transferrin;

- тест для виявлення гемоглобіну і трансферину у фекаліях СІТО TEST® FOB-Transferrin;

— тести для діагностики запальних захворювань кишечника:

- тест для виявлення кальпротектину у фекаліях СІТО TEST® Calprotectin;

- тест для виявлення лактоферину у фекаліях СІТО TEST® Lactoferrin;

- тест для виявлення кальпротектину і лактоферину у фекаліях СІТО TEST® Calprotectin-Lactoferrin;

— комбіновані швидкі тести:

- тест для виявлення гемоглобіну, трансферину, кальпротектину і лактоферину у фекаліях СІТО TEST® FOB-Transferrin-Calprotectin-Lactoferrin;

- тест для виявлення антигенів *H. pylori* та трансферину у фекаліях СІТО TEST® *H. Pylori* Ag-Transferrin.

Слід відзначити, що після лікування *H. pylori* інфекції в пацієнтів можуть зберігатися диспептичні явища, що потребують коригуючої терапії. У власному дослідженні (Дорофеев А.Е. і співавт.) взяли участь 60 пацієнтів із хронічним гастритом, у яких після успішної ерадикації *H. pylori* через 1 місяць зберігалися диспептичні явища. Усім пацієнтам, окрім клінічного обстеження та оцінки інтенсивності абдомінального болю за візуально-аналоговою шкалою, проводилось ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки з біопсією слизової оболонки шлунка. З подальшим забарвленням біоптату гематоксиліном та еозином ставили PAS-реакцію для оцінки наявності запалення і змін слизоутворення.

У клінічному обстеженні виявлено, що в пацієнтів із хронічним гастритом, у яких після проведеної ерадикації *H. pylori* залишалися диспептичні прояви, домінуючою скаргою був абдомінальний біль в епігастрії (ЕБ). ЕБ у 11 (18,3 %) хворих не частіше ніж раз на 5–7 днів поєднувався з відчуттям важкості в шлунку, але ці додаткові скарги менше турбували хворого порівняно з інтенсивністю ЕБ. У хворих до терапії ЕБ був переважно ниючого характеру, слабкий або помірний і за візуально-аналоговою шкалою становив  $6,4 \pm 0,9$  бала.

Також виявлялися морфологічні зміни СОШ. Гістологічні зміни слизової оболонки шлунка в 52 (86,7 %) пацієнтів мали ознаки субатрофії та атрофії залоз. У поверхневих відділах СОШ виявлені дрібні крововиливи, у стромі в 54 (90 %) був набряк, у деяких випадках — з вогнищевими невеликими ділянками дисмукоїдозу і склерозу. В обстежених хворих до терапії домінувала вогнищева, переважно слабо виражена, лімфогістіоплазмодитарна інфільтрація. При проведенні PAS-реакції у 55 (91,7 %) пацієнтів інтенсивність секретії слизу в більшості залоз була переважно збережена, але в окремих залозах була нерівномірно зниженою.

При проведенні ендоскопічного дослідження в жодного пацієнта не було виявлено ерозивно-виразкових змін слизової оболонки шлунка і дванадцятипалої кишки. У 38 (63,3 %) хворих не було змін СОШ, у 19 (36,7 %) виявлена вогнищева гіперемія слизової оболонки шлунка.

Для корекції патогенетичних факторів порушень ШКТ необхідний препарат ребаміпід, який сприяє відновленню слизової оболонки на 3 структурних рівнях. На надепітеліальному рівні слизової оболонки епітеліального бар'єра він збільшує продукцію глікопротеїнів на 53–60 %; на епітеліальному — доведено діє на систему щільних контактів і забезпечує баланс проникності епітелію протягом всього ШКТ; на субепітеліальному — відновлює і поліпшує кровопостачання власне епітеліального шару.

Механізм дії ребаміпиду обумовлений посиленням синтезу власних простагландинів у слизовій оболонці всього ШКТ. Він підвищує рівень антиоксидантів, знижує процеси перекисного окиснення в шлунку, пошкодження мітохондрій та апоптоз епітелію, посилює проникність епітеліальних клітин і щільних контактів клітин епітелію шляхом підтримки експресії білка оклюдину і клаудину.

Ребаміпід знижує адгезію *H. pylori* до епітеліоцитів слизової оболонки в культурі клітин. У 1/3 хворих на функціональну диспепсію ерадикація *H. pylori* забезпечує позитивний ефект, який тривало зберігається лише у 24 %. Застосування антибіотиків підвищує ризик виникнення дисбіозу і розвитку уражень кишечника. Ребаміпід діє на епітеліальні клітини, але не на самі бактерії. Ефект проявляється в силу структурної подібності ребаміпиду до адгезину бактерій, зокрема *H. pylori*. Тому терапія ребаміпідом сприяє запобіганню адгезії, реколонізації та інфікуванню *H. pylori*.

Метааналіз щодо оцінки ефективності ребаміпиду при функціональній та органічній диспепсії включав 245 публікацій, 17 рандомізованих клінічних досліджень, 1224 пацієнти, які приймали ребаміпід, і 965 хворих, які використовували плацебо. Результати цього дослідження показали, що ребаміпід є ефективним лікарським засобом при органічній диспепсії та може поліпшити симптоми функціональної диспепсії.

Ребаміпід внесений у національні клінічні рекомендації стосовно ведення хворих з диспепсією для підвищення ефективності основної терапії, а також для лікування НПЗП-індукованих пошкоджень слизової оболонки ШКТ.

Діагностика та лікування патології кишечника на сьогодні є одним із напрямків, що швидко розвиваються не тільки в гастроентерології, але й у внутрішній медицині в цілому. З'ясовуються нові ланки патогенезу відомих захворювань, детально вивчаються «невідомі» — нові патології з удосконаленням їх діагностики й лікування. Останнім часом все більше уваги приділяється вивченню ентероколопатій з розробкою індивідуалізованих схем профілактики і терапії цієї патології.

До ентероколопатій належить НПЗП-індукована ентероколопатія. Прийом НПЗП призводить до пошкодження кишкового бар'єра, кишкового дисбактеріозу і транслокації бактерій. Потрапляння LPS із грамнегативних бактерій пов'язують із TLR-4. Локальна імунна стимуляція призводить до активності NF-κB, збільшуючи синтез протизапальних цитокінів, таких як TNF-α, IL-1β та IL-6, що індукує запалення.

НПЗП спричиняють роз'єднання окисного фосфорилювання в мітохондріях і зменшують синтез АТФ, що спричиняє дисбаланс енергетичного метаболізму. Крім того, НПЗП можуть конкурентно зв'язуватися з фосфатидилхоліном із жовчними кислотами, збільшувати утворення токсичних міцел жовчних солей і руйнувати фосфоліпідну мембрану.

При НПЗП-ентероколопатії виявляються ендоскопічні й морфологічні зміни кишечника. У слизовій оболонці товстої кишки спостерігається помірний набряк строми, частина залоз із проявами субатрофії, незначна лімфогістіоцитарна інфільтрація, у зоні власної пластинки — ді-

лянки помірного склерозу. При PAS-реакції відмічається незначне зниження секретії в частині епітелію залоз.

Враховуючи негативний вплив НПЗП на слизову оболонку шлунка і кишечника, при виборі нестероїдних протизапальних засобів слід дотримуватися балансу ефективності/безпеки. З цією метою необхідно використовувати ЦОГ-2 селективні препарати, короткотривалі курси терапії, застосування НПЗП з мінімальною кількістю побічних ефектів, урахування періоду виведення препарату, а також призначення препаратів, які комплексно профілактують негативний вплив НПЗП на слизовий бар'єр або слизовий шар верхніх і нижніх відділів кишечника — ентеро- і колопротекторів.

У дослідженнях на тваринах ребаміпід зменшував індуковане індометацином зниження рівня білка MUC2 у тонкому кишечнику і також поліпшував кількість келихоподібних клітин, знижену після впливу індометацину (Yamamoto, 2014). В експериментальній роботі Choi (2014) показано, що ребаміпід зменшує індуковане диклофенаком зниження концентрації шару слизу шлунка в шурів.

Ребаміпід підсилює щільні контакти епітеліоцитів шляхом збільшення експресії білка оклюдину і клаудину. Імунозабарвлення zonula occludens 1 (ZO-1) (оклюдину), одного з білків щільної сполуки, посилювалося в слизовій оболонці шлунка після повторного введення ребаміпиду. Також він ефективно запобігає змінам проникності й порушенню розподілу ZO-1. Ці результати дають підстави припускати, що ребаміпід захищає від уражень слизову оболонку шлунка, зберігаючи цілісність його епітеліальних клітин на додаток до протизапального і мукопротективного ефектів.

Ребаміпід виступає в ролі регулятора запальної відповіді, інгібуючи запальну інфільтрацію лейкоцитів і запальні реакції макрофагів. Він інгібує активацію IL-1β через пригнічення сигнального шляху транскрипційного фактора NF-κB та активацію каспаз-11. Ребаміпід регулює баланс Th17/Treg *in vivo*, пригнічуючи синтез запального E-селектину-2 (Kim S.K., 2016).

Отже, ребаміпід відновлює цілісність кишкового епітелію та нормалізує його проникність, регулюючи експресію медіаторів щільних міжклітинних контактів, підтримуючи функції мітохондрій та інгібуючи мієлопероксидазу.

## Висновки

— НПЗП-індуковані ураження ШКТ є актуальною проблемою сучасної медицини і зустрічаються в багатьох хворих.

— При застосуванні НПЗП можуть уражатися різні відділи ШКТ: шлунок, тонкий і товстий кишечник, що слід враховувати при встановленні діагнозу.

— Для ідентифікації інфекції *H. pylori* існує СІТО TEST® *H. Pylori* Ag — єдиний швидкий тест для її визначення, який доступний в аптеках (зручний, точний — 99 %, не потребує особливої підготовки, результат відомий через 10 хв).

— Лікування і профілактика НПЗП-індукованих уражень ШКТ повинні бути комплексними, з корекцією базисної терапії та застосуванням ентероколопротекторів.

Підготувала Тетяна Чистик ■

## Хронічні дифузні захворювання печінки: чому слід враховувати метаболізм аміаку?

15–16 лютого за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, Української асоціації гастроентерологів, Української асоціації медичної освіти, Видавничого дому «Заславський» відбувся медичний форум «Дні гастроентерології в Чернігові» з міжнародною участю. У рамках цього заходу працювала наукова секція «Сучасні підходи до діагностики і лікування захворювань печінки», на якій розглядалися актуальні питання: трансплантація печінки, медикаментозно-індуковані й метаболічно-асоційовані захворювання печінки, хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП) і гіперамоніємія.

Хронічні захворювання печінки (ХЗП) є актуальною проблемою сучасної гастроентерології, вони посідають одне з головних місць серед захворювань органів травлення. При ХЗП порушується детоксуюча функція печінки, що призводить до зниження виведення амонію і розвитку гіперамоніємії. Разом ХЗП і гіперамоніємія формують порочне коло: пошкодження печінки призводить до збільшення вмісту амонію, а підвищення рівня амонію викликає патологічні зміни в зірчастих клітинах печінки (ЗКП), посилює формування фіброзу і прогресування ХЗП.

Зниження рівня аміаку є патогенетичним підходом до лікування ХЗП, це дозволяє зменшувати клінічні прояви захворювання й активацію ЗКП, поліпшувати печінковий кровотік і перешкоджати розвитку й прогресуванню фіброзу печінки. З цією метою пріоритетним напрямком є застосування оригінального L-орнітин-L-аспартату (LOLA; Гепа-Мерц), який забезпечує подвійний механізм детоксикації амонію: зв'язування аміаку в орнітиновому циклі утворення сечовини в печінці і зв'язування токсину з глутаматом з утворенням глутаміну в печінці, м'язовій тканині й клітинах астроглії головного мозку.

**З доповіддю «Хронічні дифузні захворювання печінки: чому слід враховувати метаболізм аміаку?» виступила начальниця кафедри військової терапії Української військово-медичної академії, доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, полковник медичної служби Галина Василівна Осьодло.**

Хронічні захворювання печінки (ХЗП) є одним з актуальних розділів внутрішньої патології. Це пов'язано з їх значною поширеністю, тяжкістю перебігу і високою летальністю. Останніми роками відзначається тенденція до зростання захворюваності на гепатит, пов'язаний

з уживанням алкоголю, особливо серед молодих людей і жінок. Здебільшого хвороба вражає людей віком 15–44 років, тобто молодь у найбільш продуктивні роки життя.

Найбільш поширеною хворобою печінки є неалкогольна жирова хвороба (НАЖХП), що вражає чверть дорослого населення. Її розподіл у світі неоднорідний і змінюється залежно від географічного регіону, етнічної приналежності, генетичних варіантів і факторів способу життя. Останніми роками НАЖХП розглядають як компонент метаболічного синдрому, її розвиток пов'язаний з абдомінальним ожирінням, інсулінорезистентністю, цукровим діабетом 2-го типу, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією. Однак НАЖХП може виникнути і за відсутності ожиріння або клінічних критеріїв метаболічного синдрому.

На сьогодні також відзначається зростання вірусного гепатиту С (ВГС). Глобальна захворюваність на ВГС подібна до частоти гепатиту В і становить 1,43–1,5 мільйона осіб. З приблизно 15,2 мільйона осіб з діагнозом хронічної інфекції ВГС тільки 66 % отримують противірусні препарати прямої дії. У зв'язку з цим ВООЗ планує до 2030 року досягнути таких цілей, як збільшення частки діагностованих до  $\geq 90$  %, пролікованих — до  $\geq 80$  %, зниження захворюваності на 80 % і смертності — на 65 %.

Автоімунний гепатит — прогресуюче хронічне запалення печінки, що перебігає з ознаками перипортального або більш обширного ураження і наявністю автоантитіл до печінкових клітин. На частку автоімунного ураження печінки припадає 10–20 % випадків у дорослих і 2 % у дітей. Перебіг автоімунного гепатиту має швидкопрогресуючий характер, при якому досить рано розвивається цироз печінки, портальна гіпертензія і печінкова недостатність, що веде до загибелі пацієнтів.



Згідно з клінічними практичними рекомендаціями Американської асоціації ендокринології спільно з Американською асоціацією з вивчення захворювання печінки щодо діагностики та лікування НАЖХП (2022 р.), супровід неалкогольної жирової хвороби печінки включає профілактику цирозу печінки залежно від ступеня фібротичної трансформації. Етіотропна терапія протівірусними препаратами показана при вірусних гепатитах. При алкогільній хворобі печінки лікування проводиться абстиненцією, при НАЖХП — дієтотерапією та виконанням регулярних фізичних навантажень з метою зниження маси тіла. Однак не всі рекомендації можуть бути виконані нашими пацієнтами, тому в реальній клінічній практиці нами призначаються різноманітні препарати, дія яких спрямована на компенсацію тих етіологічних чинників, які пацієнт не хоче або не може усунути.

На конгресі EASL-2023 розглядалися практичні настанови, ініціативи і зміна термінології, у тому числі НАЖХП. Стеатозна хвороба печінки (SLD) була обрана як загальний термін, що охоплює різні варіанти етіології стеатозу. Неалкогільна жирова хвороба печінки тепер називається стеатозною хворобою печінки, пов'язаною з метаболічною дисфункцією (MASLD). MASLD визначається в пацієнтів зі стеатозом печінки та наявністю хоча б одного з п'яти кардіометаболічних факторів ризику. Новою категорією, крім власне MASLD, є метаболічна алкогільна хвороба печінки — MetALD, що обрана для опису людей з MASLD, які споживають більшу кількість алкоголю на тиждень (140 г/тиждень для жінок, 210 г/тиждень для чоловіків). Стеатогепатит, пов'язаний з метаболічною дисфункцією (МАСГ), є терміном, що змінює неалкогільний стеатогепатит (НАСГ). Особи, у яких відсутні метаболічні параметри й невідома причина захворювання, мають криптогенну стеатотичну хворобу печінки.

Метаболічна жирова хвороба печінки діагностується в пацієнтів зі стеатозом печінки і будь-яким з наступних трьох станів: надмірна вага/ожиріння, цукровий діабет 2-го типу або ознаки метаболічної дисрегуляції в людей зі зниженою масою тіла. НАЖХП — при стеатозі печінки й за наявності трьох критеріїв: відсутність надмірного вживання алкоголю, відсутність хронічного вірусного гепатиту і відсутність іншої етіології стеатозу печінки.

Звісно, НАЖХП і метаболічний синдром мають двосторонній зв'язок: наявність НАЖХП може викликати прояви метаболічного синдрому, а метаболічний синдром — розвиток НАЖХП. Однією з найпоширеніших причин виникнення НАЖХП є високий рівень вісцерального жиру, який має здатність продукувати велику кількість гуморальних факторів, що впливають на накопичення жиру в гепатоцитах. Жирова тканина має здатність секретувати велику кількість прозапальних цитокінів — фактор некрозу пухлини  $\alpha$ , інтерлейкін-6, які пригнічують продукцію адипонектину, що знижує активність ферментів, які беруть участь у синтезі жирних кислот, що може бути однією з причин наявного взаємозв'язку між НАЖХП та ожирінням. Пацієнти з високим рівнем вісцерального жиру мають найбільший ризик розвитку гіперамоніємії.

Слід відзначити, що детоксикація аміаку в організмі здійснюється переважно в мітохондріях перипортальних гепатоцитів за рахунок зв'язування в орнітиновому циклі з амінокислотами й утворенням нетоксичної сечовини. Частково детоксикація аміаку відбувається в м'язовій тканині в процесі синтезу глутаміну за участю ферменту глутамінсинтетази. Ця реакція з меншою інтенсивністю відбувається в астроцитах головного мозку й перивенозних гепатоцитах печінки. Кінцевим продуктом цих перетворень є нетоксичний глутамін, який виділяється із сечею.

Унаслідок порушення детоксикувальної функції печінки спостерігається підвищення вмісту аміаку в крові, що визначається як гіперамоніємія. Згідно з останніми публікаціями, гіперамоніємія може проявитися мультиорганными симптомами і викликати прогресування НАЖХП. Доведено, що на молекулярному рівні вона супроводжується мітохондріальною дисфункцією, окиснювальним стресом, запаленням, набряком клітин і їх загибеллю. Це призводить до фіброзу, когнітивної дисфункції, саркопенії, інфекції та раку печінки.

На сьогодні відомо, що підвищений рівень аміаку може бути пов'язаний з активацією зірчастих клітин печінки, які відповідають за синтез колагену. Крім того, унаслідок індукованих аміаком змін у цих клітинах можуть спостерігатися порушення гемодинаміки, наростання внутрішньопечінкової портальної гіпертензії, утворення АФК і розвиток фіброзу печінки.

У головному мозку гіперамоніємія чинить вплив на астроцити з розвитком гліопатії. Також відбувається зміна транспортування через гематоенцефалічний бар'єр, зміна енергетичного обміну, пряма нейротоксична дія на астроцити й мембрани нейронів, зниження синтезу вільного глутамату з порушенням глутаматергічної нейротрансмісії та розвиток печінкової енцефалопатії (ПЕ).

Гіперамоніємія призводить до активації міостатину — білка, який негативно впливає на ріст і розвиток м'язової тканини за рахунок сателітних клітин. Порушення енергетичного балансу і функції мітохондрій у м'язах, генерація активних форм кисню сприяють розвитку саркопенії — протеолізу скелетних м'язів, що підвищує ризик сепсису і смерті при цирозі печінки.

Гіперамоніємія має вирішальне значення для розвитку печінкової енцефалопатії і пов'язана зі смертю при термінальній стадії хронічних дифузних захворювань печінки. В одному з досліджень вивчалось клінічне значення варіації аміаку в пацієнтів з гострою або хронічною печінковою недостатністю, яка виникла внаслідок гепатиту В. Ретроспективно було набрано 276 пацієнтів з вірусним гепатитом В. Рівень аміаку пацієнтів документувався серійно. Базовий рівень аміаку, пік аміаку (найвищий рівень) і мінімальний (найнижчий) рівень були скориговані до верхньої межі норми (АММ-ULN). Первинною кінцевою точкою була 28-денна смертність.

Результати дослідження показали, що 28-денна смертність становила 19,2 %, 3-місячна і 12-місячна — 25,7 і 28,2 % відповідно.

Загалом 51 (18,4 %) пацієнт мав явну ПЕ (ступінь 2/3/4). Піковий рівень аміаку був значно вищим у па-

цієнтів з явною ПЕ і в тих, хто не вижив, порівняно з іншими пацієнтами ( $P < 0,001$ ).

Отже, порушення функції печінки в пацієнтів з ХДЗП супроводжується зміною процесу катаболізму і детоксикації амонію в гепатоцитах, що призводить до гіперамоніємії, вираженість якої зростає з розвитком печінкової недостатності. Тоді як зниження рівня амонію запобігає прогресуванню фіброзу печінки і забезпечує потенційне лікування ХДЗП. З огляду на це терапія ХДЗП має бути направлена на гепатопротекцію та детоксикацію. Гепатопротекція забезпечує відновлення мембран клітин, синтез АТФ, антиоксидантну дію та поліпшення внутрішньопечінкового кровотоку. Однак токсичне навантаження на печінку не дає можливості швидко і повністю реалізувати гепатопротекцію. Тривала функціональна недостатність формує умови для хронізації процесу, його прогресування і формування ускладнень. Тому детоксикація амонію та гепатопротекція — це дві важливі мішені в лікуванні ХЗП.

Лікарським засобом, що має подвійний механізм дії — гепатопротекторний і детоксикуючий, є оригінальний L-орнітин-L-аспартат (LOLA; Гепа-Мерц). Завдяки зв'язуванню аміаку в орнітиновому циклі утворення сечовини в печінці і зв'язуванню токсину з глутаматом з утворенням глутаміну в печінці, м'язовій тканині й клітинах астроглії головного мозку Гепа-Мерц реалізує детоксикуючу дію.

Орнітин і аспартат — попередники аргініну в циклі Кребса, донатора оксиду азоту, який поліпшує функцію ендотелію; знижує рівень аміаку в крові, що сприяє деактивації зірчастих клітин печінки і зменшує їх контрактильність, збільшує активність eNOS, впливаючи на внутрішньопечінковий кровотік; поліпшує функції гепатоцитів за рахунок поліпшення енергетичних процесів (синтезу АТФ), регенерації гепатоцитів, синтезу білка. У свою чергу, деактивація ЗКП, підвищення активності eNOS, продукція оксиду азоту в судинах печінки гальмують розвиток фіброзу печінки.

Крім того, важливим ефектом Гепа-Мерц є посилення бета-окиснення жирних кислот у мітохондріях, зниження якого є одним з провідних патогенетичних факторів формування надлишку вільних жирних кислот і відкладення їх у печінці. Орнітин відіграє важливу роль у синтезі поліамінів — біологічно активних речовин, що регулюють синтез білка, ріст і диференціацію клітин, а також продукцію енергетичних субстанцій. Аспартат чинить безпосередню цитопротекторну дію на гепатоцити, запобігаючи зниженню внутрішньоклітинної концентрації АТФ в уражених гепатоцитах і викиду трансаміназ із гепатоцитів, зменшуючи таким чином пошкодження тканини печінки.

Доведено, що гепатопротекторна дія Гепа-Мерц реалізується за рахунок його метаболітів. З L-орнітин-L-аспартату утворюється L-глутамат, який під впливом ферментів розпадається на L-глутамін і глутатіон. Останній є антиоксидантом і зменшує гепатоцелюлярне пошкодження. З L-аргініну утворюється оксид азоту, який поліпшує мікроциркуляцію в печінці.

Сприятливий ефект L-орнітин-L-аспартату на перебіг НАЖХП/НАСГ різної етіології підтвердила робота

R.W. Butterworth et al., у якій зазначено, що 12-тижневе застосування препарату сприяло зниженню рівня АсАТ на 46,6 %, АлАТ — на 40,57 % і гамма-глутамілтранспептидази — на 60,82 % порівняно з вихідними показниками, що свідчить про зменшення вираженості цитолізу у хворих, які отримували лікарський засіб.

Автори дослідження дійшли висновку, що Гепа-Мерц при НАЖХП/НАСГ різної етіології забезпечує дозозалежне зниження активності печінкових ферментів, тригліцеридів, істотно поліпшення співвідношення розмірів печінки/селезінки за даними комп'ютерної томографії і печінкової мікроциркуляції.

Гепа-Мерц не тільки ефективно знижує показники печінкових проб, С-реактивний білок, покращує ліпідний профіль, але і надійно зменшує рівень амонію в крові пацієнтів з метаболічними розладами, у тому числі із цукровим діабетом 2-го типу. Позитивна динаміка в клінічній картині та печінкових пробах продемонстрована також у популяції пацієнтів з алкогольною хворобою печінки та стеатозом печінки.

Останні досягнення стосовно печінкової енцефалопатії свідчать про те, що основним фактором, що сприяє її розвитку, є накопичення аміаку. Печінково-специфічні й нокаут-глутамінсинтетази призводять до різко підвищеної системної гіперамоніємії, подальшого церебрального окисного стресу і когнітивних змін, що узгоджується з концепцією, що печінка є невід'ємною частиною підтримки гомеостазу аміаку в організмі. У роботі 2023 року показано, що гіперамоніємія індукує мікрогліальну активацію запалення NLRP3 через мітохондріальний окиснювальний стрес при печінковій енцефалопатії та може сприяти розвитку когнітивних порушень.

Завдяки прогресу в галузі патофізіології були створені нові препарати, що знижують рівень аміаку для подолання тягаря хвороби. Механізми дії нових агентів (пре-і пробіотиків) суттєво відрізняються і включають зміну кишкової мікробіоти, відновлення цілісності кишкового ендотелію, вплив на окиснювальний стрес, маркери запалення та модуляцію нейротоксинів. Тому традиційне лікування ХЗП препаратом Гепа-Мерц можна також доповнити призначенням рифаксиміну або інуліну.

## Висновки

— ХЗП належать до гіперендемичних хвороб сучасності, асоціюються з високими ризиками фібротичної трансформації та цирозу.

— Необхідно діагностувати й лікувати різні стадії ХЗП шляхом корекції етіологічних чинників, ефективної гепатопротекції та зменшення темпів фібротичної трансформації (усунення гіперамоніємії препаратом Гепа-Мерц).

— Гепа-Мерц у першу чергу показаний при високій і помірній активності НАСГ, симптомах ПЕ, високому ступені фіброзу та цирозі печінки, а також може бути рекомендований з метою зменшення фібротичної трансформації при гіперамоніємії.

Підготувала **Тетяна Чистик**  
UA-HEME-PUB-032024-073 ■

УДК 616.329-007.43

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.1.2024.587>

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

## Роль ендоскопічного ультразвукового дослідження в оцінці неспроможності фізіологічної кардії при діагностиці гриж стравохідного отвору діафрагми

**Резюме. Мета дослідження:** визначити роль ендоскопічного ультразвукового дослідження в оцінці неспроможності фізіологічної кардії при діагностиці гриж стравохідного отвору діафрагми (ГСОД). **Матеріали та методи.** У відділі хірургії органів травлення Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» в 2023 р. згідно із завданнями роботи проведено дослідження у 33 пацієнтів з ГСОД, зокрема: аксіальні ГСОД ( $n = 21$  (63,6 %)) — I тип; параезофагеальні ГСОД ( $n = 12$  (36,4 %)) — II тип (код за МКХ-10 — К 44), та у 20 практично здорових осіб (контрольна група). Усім пацієнтам проводили рентгенологічне та ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки, ендоскопічну ультрасонографію (ЕУС). **Результати.** Усім 33 (100,0 %) пацієнтам для підтвердження діагнозу виконано рентгенологічне дослідження, для виявлення змін слизової оболонки стравоходу — ендоскопічне дослідження. У 31 (93,9 %) пацієнта виконано ЕУС. При дослідженні за допомогою ЕУС-сканування визначали товщину стінки стравоходу, що дало змогу визначити стан структур фізіологічної кардії при ГСОД: зміщення частини шлунка над діафрагмою, розміщення стравохідно-шлункового переходу відносно ніжок СОД та відносно один одного; відстань між ніжками СОД та їх довжину, площу СОД та площу поперечного перерізу ГСОД (грижового мішка). Отримані при ЕУС дані вплинули на вибір способу хірургічної корекції фізіологічної кардії при ГСОД. **Висновки.** Таким чином, при ГСОД ЕУС-дослідження дає можливість оцінити патологічні зміни основних структур неспроможної фізіологічної кардії, поліпшити діагностику у визначенні типів ГСОД, розташування стравохідно-шлункового переходу з визначенням розмірів СОД, відстані між ніжками фізіологічної кардії, локалізацію та поперечний переріз грижового мішка, що вплинуло на вибір способу хірургічної корекції фізіологічної кардії при ГСОД. **Ключові слова:** неспроможність фізіологічної кардії; грижа стравохідного отвору діафрагми; ендосонографія; еластометрія

### Вступ

Грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) за поширеністю займають одне з провідних місць у сучасній гастроентерології, перебуваючи в структурі захворювань шлунково-кишкового тракту на другому-третьому місцях, конкуруючи з такими захворюваннями, як хронічний холецистит і виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК) [1–3].

Діагностика ГСОД ґрунтується на клінічній картині та інструментальних методах дослідження. Інструментальні методи дослідження, які використовуються для діагностики ГСОД, включають рентгенологічне дослідження, езофагогастроскопію, добову рН-метрію стравоходу і шлунка [4–6]. Під час рентгенологічного дослідження стравоходу і шлунка виявляють власне ГСОД, оцінюють її розміри, фіксацію, а також моторику

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Пролом Наталія Вікторівна, кандидат медичних наук, завідувач відділу мініінвазивних ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики, старший науковий співробітник відділу хірургії органів травлення, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: [prolom1978@gmail.com](mailto:prolom1978@gmail.com); тел.: +380 (67) 284-11-07

For correspondence: Nataliya Prolom, PhD, Head The Department of miniminvasive 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", Slobozhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: [prolom1978@gmail.com](mailto:prolom1978@gmail.com); phone: +380 (67) 284-11-07

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



стравоходу і шлунка та наявність рефлюксу бар'єрової суспензії в стравохід. При виконанні езофагогастро-дуоденоскопії оцінюють стан слизової оболонки (СО) стравоходу, шлунка і ДПК, а також виявляють пролабування слизової оболонки шлунка у стравохід. Третім дослідженням, що допомагає хірургу у визначенні показань до операції і виборі способу оперативної корекції, є добова рН-метрія стравоходу і шлунка, під час якої визначається рівень шлункової секреції і наявність патологічних рефлюксів зі шлунка в стравохід [7–11].

У дослідженні стравоходу та шлунка використовують метод ендоскопічної ультрасонографії (ЕУС) [12, 13]. ЕУС сьогодні застосовується досить широко як для діагностики, так і для малоінвазивного лікування великого спектра захворювань шлунково-кишкового тракту, зокрема стравоходу й шлунка. Переваги ЕУС перед традиційним ультразвуковим дослідженням трансабдомінальним доступом полягають в тому, що ультразвуковий датчик по просвіту травного каналу під візуальним контролем можна провести безпосередньо до складових фізіологічної кардії. Ендосонографія дає можливість детально вивчити будову стінок стравоходу, шлунка, отримавши пошарове зображення складових фізіологічної кардії. Експериментально встановлено відповідність ультразвукового зображення її анатомічній будові. При проведенні дослідження ендоскопічний ультразвуковий датчик, розташований на дистальному кінці ендоскопа, проводиться у шлунок або дванадцятипалу кишку. Після видалення повітря й заповнення порожнини водою виконують сканування оточуючих тканин у радіусі до 12 см [14, 15].

Еластографія при ЕУС — це метод візуалізації, який використовується для демонстрації жорсткості тканин. На сьогодні при ЕУС доступна лише методика деформаційної еластографії, яка є якісним методом, заснованим на відповіді тканин на зовнішнє або внутрішнє стиснення. Деформаційна еластографія заснована на тому, що більш жорсткі тканини мають меншу деформацію, тобто вони менше деформуються під час стиснення порівняно з більш м'якими тканинами, які деформуються більше. ЕУС-еластографія дозволяє проводити диференціювання доброякісних і злоякісних солідних та підслизових утворень, а також диференціювати нормальні тканини від фіброзно змінених [16–18].

Отже, незважаючи на досягнення в діагностиці ГСОД, ЕУС, поєднуючи можливості двох досліджень (ендоскопічного та ультразвукового), підвищила можливість проводити оцінку неспроможності структур фізіологічної кардії при діагностиці ГСОД.

**Мета дослідження:** визначити роль ендоскопічного ультразвукового дослідження в оцінці неспроможності фізіологічної кардії при діагностиці гриж стравохідного отвору діафрагми.

## Матеріали та методи

У відділі хірургії органів травлення Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» в 2023 р. згідно із завданнями роботи проведено дослідження у 33 пацієнтів з ГСОД, зокрема: аксіальні ГСОД (n = 21 (63,6 %)) — I тип; параезофагеальні ГСОД (n = 12 (36,4 %)) — II тип (код за МКХ-10 — К 44), та у 20 прак-

тично здорових осіб (контрольна група). Для виявлення змін загальноклінічних показників крові у всіх хворих застосовували уніфіковану методику визначення загального аналізу крові, печінково-ниркових проб, коагулограми, показників вуглеводного обміну. Для встановлення та підтвердження діагнозу пацієнтам проводили рентгенологічне та ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка, ДПК, а також проводили манометричне дослідження тиску на рівні нижнього сфінктера стравоходу (НСС). Усім хворим для підтвердження діагнозу ГСОД виконували оглядову рентгеноскопію, рентгенографію із бар'єм сульфатом (код АТС V08BF02) та застосовувалися спеціальні методики і прийоми для виявлення недостатності стравохідно-шлункового переходу. Дослідження проводили на апараті OPERA T90 СЕХ. Для оцінки стану слизової оболонки стравоходу, шлунка, ДПК та ділянки кардіоезофагеального переходу, НСС і ступеня зімкнення кардіальної складки всім хворим проводили ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка та ДПК, що виконували за допомогою апарата EVIS EXERA III OLYMPUS 190 (режим NBI з високою роздільною здатністю HD) та SonoScape UR-500 (режим VIST).

ЕУС виконували за допомогою SonoScape UR-500 з доплерівською УЗ-системою SonoScape S-60 з радіальним ультразвуковим датчиком, що дозволяло отримати панорамне зображення (360°), перпендикулярно до осі ендоскопа. При проведенні дослідження ендоскопічний ультразвуковий датчик, розташований на дистальному кінці ендоскопа, проводили у стравохід та шлунок. Після видалення повітря виконували сканування оточуючих тканин у радіусі до 6 см та оглядали стінки стравоходу, стравохідно-шлункового переходу та кардіального відділу шлунка. На рівні малої кривизни шлунка вмикали режим ЕУС-сканування і з поступовим просуванням у проксимальному напрямку вели кадрову зйомку акустичного відображення структур фізіологічної кардії та стравоходу. На рівні стравохідного отвору діафрагми, НСС і нижньої третини стравоходу вмикали режим компресійної еластографії. За кольоровим відображенням, а саме за переважанням кольорових патернів синього та зеленого спектрів над зоною цікавості (ніжки діафрагми, НСС, стінка третини стравоходу), визначали зміни жорсткості, що могли вказувати на наявність фіброзу. Висока роздільна здатність ЕУС дозволяє чітко диференціювати шари стінки шлунково-кишкового тракту, стінка стравоходу й шлунка виглядає як п'ятишарова структура товщиною від 3 до 5 мм та складається з ехошарів.

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

## Результати

Усім 33 (100,0 %) пацієнтам для підтвердження діагнозу було виконано рентгенологічне дослідження. При проведенні рентгенологічного дослідження прямими симптомами ГСОД були: відсутність газового міхура

шлунка в типовому місці, пролапс СО шлунка в дистальну частину стравоходу, випрямлення кута Гіса, антиперистальтичні рухи стравоходу, переміщення частини шлунка в грудну порожнину. ГСОД I типу було діагностовано у 21 (63,6 %) пацієнта; ГСОД II типу — у 12 (36,4 %) пацієнтів. Залежно від обсягу проникнення органів з черевної в грудну порожнину у пацієнтів з ГСОД I типу: 1 ступінь виявили у 5 (23,8 %) пацієнтів, 2 ступінь — у 10 (47,6 %) пацієнтів, 3 ступінь — у 6 (17,9 %) пацієнтів. У пацієнтів з ГСОД II типу: 2 ступінь — у 7 (58,3 %) пацієнтів, 3 ступінь — у 5 (41,6 %) пацієнтів.

ЕГДС проведено у 33 пацієнтів з ГСОД, виявлено такі найбільш поширені зміни: ерозивний рефлюкс-езофагіт діагностовано у 10 (47,6 %) пацієнтів з I типом та у 6 (50,0 %) пацієнтів з II типом ГСОД; виразки стравоходу діагностовано в 1 (4,8 %) з I типом ГСОД, стравохід Барретта — у 5 (23,8 %) пацієнтів з I типом ГСОД. Відстань між EGJ та хіатусом більше ніж 2 см визначалась у 16 (76,2 %) хворих з I типом ГСОД та у 11 (91,7 %) пацієнтів з II типом ГСОД. Кардіальна складка III–IV ступеня — у 18 (85,7 %) пацієнтів з I типом ГСОД та у 11 (91,7 %) пацієнтів з II типом ГСОД. Пролапс СО шлунка у стравохід визначався у 5 (23,8 %) пацієнтів з I типом ГСОД, наявність другого входу в шлунок — у 3 (14,3 %). Ці зміни можуть бути основними ендоскопічними маркерами для встановлення діагнозу ГСОД.

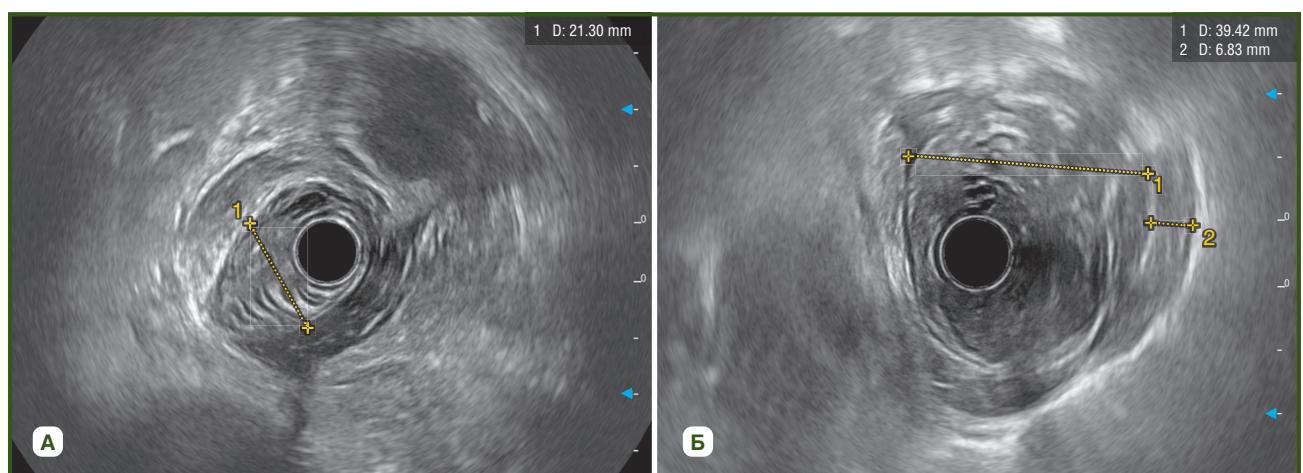
ЕУС-дослідження виконано у 31 (93,9 %) пацієнта. При дослідженні за допомогою ЕУС-сканування визначали товщину стінки стравоходу та стравохідно-шлункового з'єднання, а також її диференціацію на шари. Розташування стравохідного отвору діафрагми (СОД) порівнювалося із розташуванням стравохідно-шлункового переходу, одночасно визначалися і його розміри, а також відстань між ніжками СОД та їх довжина, що дає можливість визначити розміри СОД. Досліджувалася локалізація гризового мішка, а саме розташування частини шлунка, що знаходиться над діафрагмою відносно стравоходу (параезофагеальна чи аксіальна грижа); додатково обчислювалася площа максимального поперечного перерізу гризового мішка (при достатній візуалізації).

Результати вимірювань основних структур фізіологічної кардії при ГСОД наведені у табл. 1.

Як видно з табл. 1, усі показники мають тенденцію до збільшення відносно норми, що вказує на прогресування неспроможності фізіологічної кардії при ГСОД. Збільшення СОД у всіх пацієнтів відбувалося за рахунок збільшення відстані між ніжками СОД та розтягнення сухожильної дуги між ними, що в акустичному відображенні виглядало як щільне підковоподібне гіперехогенне утворення з тонким аркоподібним з'єднанням (рис. 1А).

**Таблиця 1 — Показники вимірювання структур фізіологічної кардії за результатами ЕУС у хворих з ГСОД**

Показники	I тип ГСОД (n = 20)	II тип ГСОД (n = 11)	Норма, мм
Діаметр стравоходу в н/третині, мм	32,6 ± 0,6	14,70 ± 1,03	23–36
Товщина стінки стравоходу в н/третині, мм	2,30 ± 0,09	3,37 ± 0,10	< 3
Товщина стінки НСС, мм	3,4 ± 0,8	5,8 ± 0,3	< 5
Діаметр СОД, мм	38,26 ± 2,04	40,7 ± 6,6	23–36
Відстань між ніжками СОД, мм	36,3 ± 1,6	39,37 ± 9,40	17–23
Товщина медіальної ніжки СОД, мм	5,9 ± 0,8	5,18 ± 0,40	8–19
Товщина латеральної ніжки СОД, мм	5,8 ± 0,9	3,95 ± 0,30	6–18
Довжина медіальної ніжки СОД, мм	45,61 ± 5,70	48,19 ± 3,50	35–45
Довжина латеральної ніжки СОД, мм	44,7 ± 7,8	45,87 ± 3,30	32–36



**Рисунок 1 — Ехо-фото: розташування ніжок стравохідного отвору діафрагми:**  
**А) аксіальна ГСОД — збільшення відстані між ніжками СОД;**  
**Б) параезофагеальна ГСОД — зменшення товщини ніжок СОД зі збільшенням довжини**

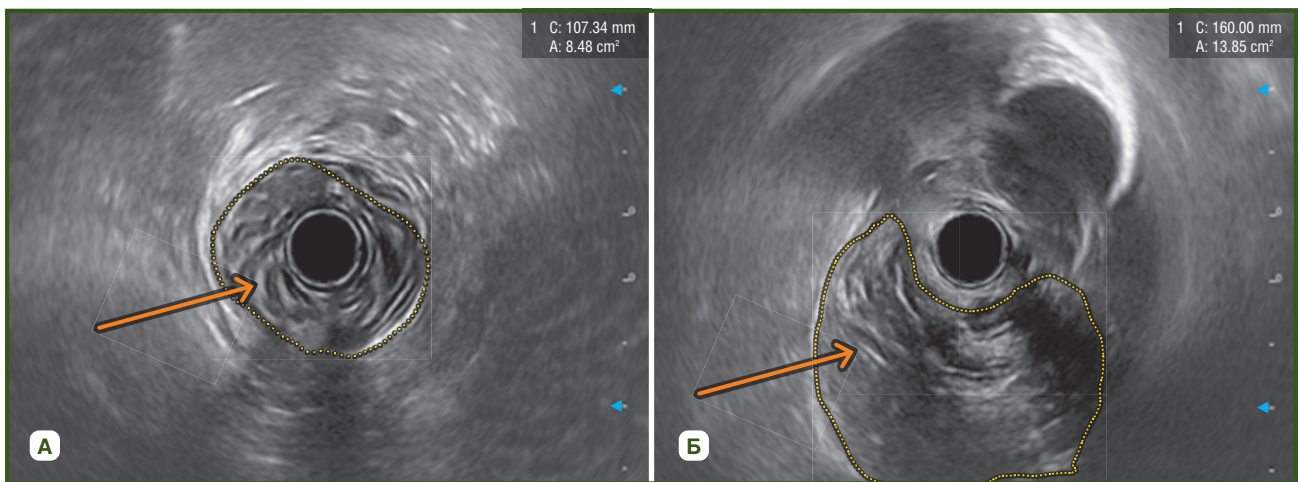


Також спостерігалось значне видовження обох ніжок СОД з одночасним зменшенням їх товщини. Так, при параезофагеальних ГСОД товщина обох ніжок СОД була в 1,5 раза меншою відносно норми, тоді як довжина (переважно медіальної) ніжок збільшилася майже у 1,6 раза (рис. 1Б). Схожа тенденція спостерігалась і при ГСОД I типу, однак довжина обох ніжок СОД збільшувалась рівномірно за рахунок концентричного характеру розтягнення.

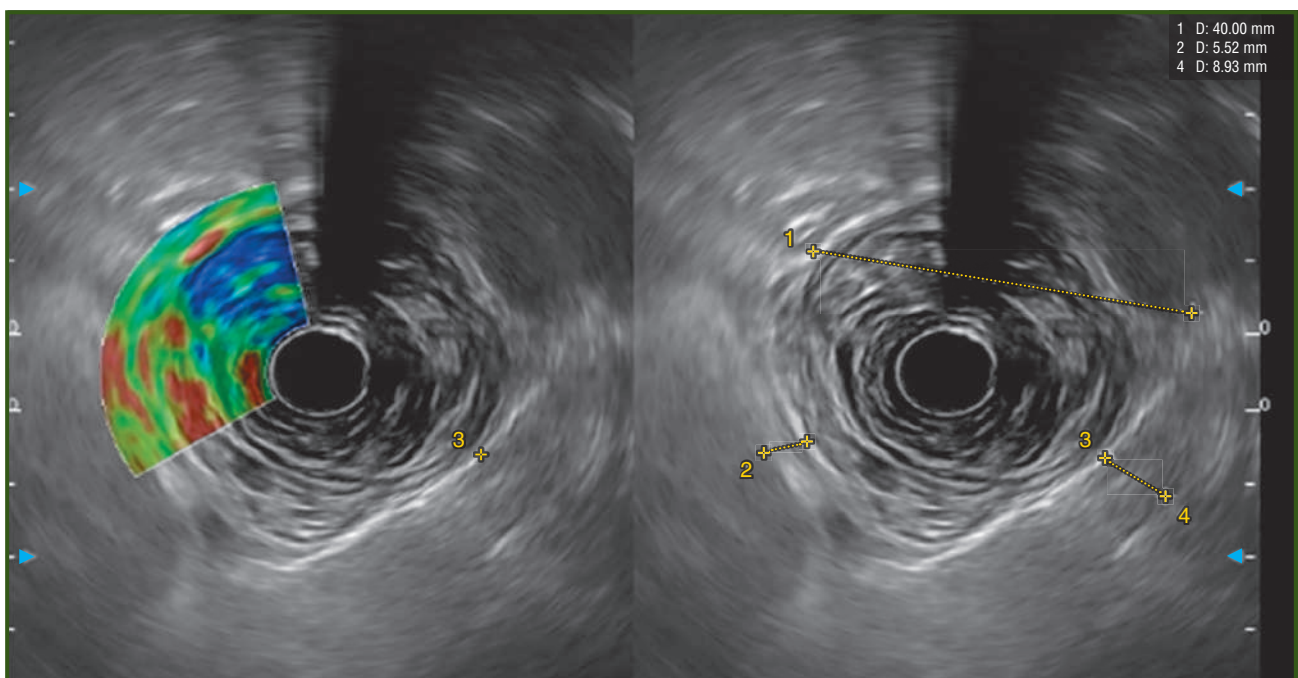
У пацієнтів з ГСОД при ЕУС-дослідженні виявлено розміщення частини шлунка над діафрагмою, що дозволило оцінити взаєморозташування гризового мішка щодо стравоходу. Так, при візуалізації розміщення частини шлунка вище від діафрагми симетрично навколо УЗД-датчика робився висновок на користь ГСОД I типу (рис. 2А). Це явище спостерігалось серед 11 (35,4 %) пацієнтів. При цьому спостерігалось значне розширення

як НСС, так і нижньої третини стравоходу з одночасним стоншенням їх стінки (зменшення товщини майже у 1,5 раза відносно норми). Якщо гризовий мішок був розташований асиметрично та чітко спостерігалась межа між стінкою стравоходу та частиною шлунка над діафрагмою — це свідчило на користь ГСОД II типу і спостерігалось у нашому дослідженні у 13 (64,5 %) пацієнтів (рис. 2Б). При цьому діаметр і товщина нижньої третини стравоходу залишалися у межах норми.

Функція компресійної еластографії у режимі реального часу надала можливість оцінки еластичності та змін жорсткості у ніжках СОД, що формують патологічний СОД. За оцінкою кольорових патернів виявлялася наявність фіброзних змін. В акустичному відображенні це виглядало як поява локусів синього кольору на тлі переважно жовто-зеленого патерну ділянки, що досліджується (рис. 3).



**Рисунок 2 — Ехо-фото: А) розміщення аксіальної ГСОД; Б) розміщення параезофагеальної ГСОД**



**Рисунок 3 — Ехо-фото: ехограма з функцією компресійної еластографії: ніжки діафрагми з компресійною еластографією (переважає жовто-зелений патерн), частина шлунка, що розміщена над діафрагмою, та контур гризового мішка**





**Рисунок 4 — Рентгенограма пацієнтки С. з діагнозом «фіксована ГСОД, II тип» (бокова проєкція)**

Для ілюстрації ролі ендоскопічного ультразвукового дослідження в діагностиці ГСОД наводимо випадок з власної практики. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду пацієнта.

**Клінічний випадок** — ЕУС-дослідження в умовах ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Хвора С., 57 років.

20.03.2023 року пацієнтка С. госпіталізована у відділення хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» з попереднім діагнозом: ГСОД, рефлюкс-езофагіт ерозивний, хронічний панкреатит. Супутній діагноз: гіпертонічна хвороба II ст. Скарги

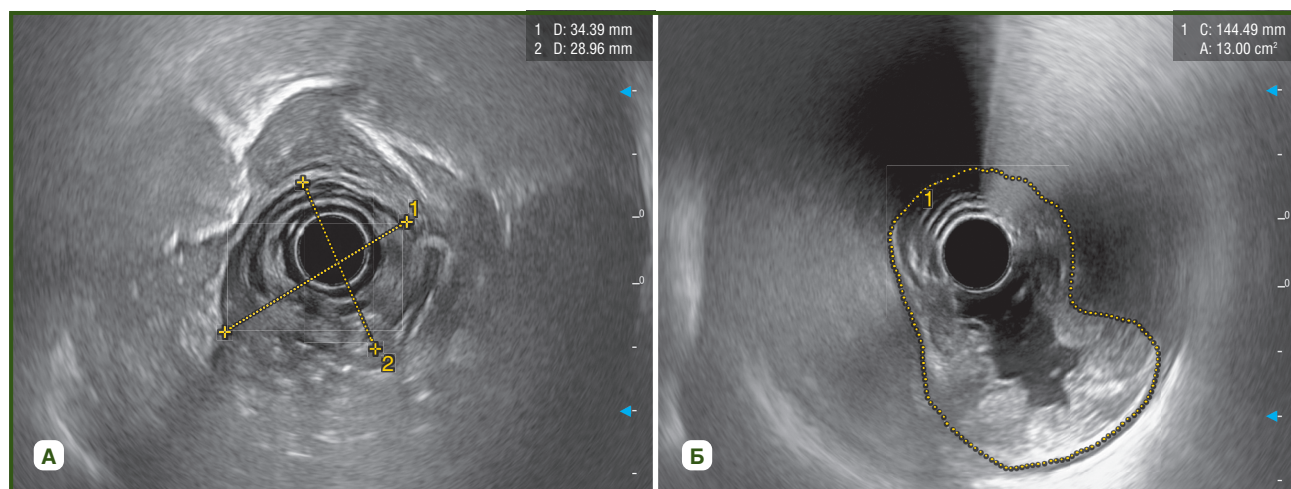
при госпіталізації на печію, біль в епігастральній ділянці, дискомфорт за грудиною, кислий присмак у роті. Анамнез життя: зі слів пацієнтки, багато років спостерігається сімейним лікарем з діагнозом «рефлюкс-езофагіт». Діагноз ГСОД встановлено вперше в поліклінічному відділенні ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Об'єктивний стан без особливостей. Лабораторні дослідження — у межах норми. Виконано відеоезофагогастродуоденоскопію 21.07.2021 року, висновок: недостатність нижнього стравохідного сфінктера, ерозивний рефлюкс-езофагіт (ступінь В за Лос-Анжелеською класифікацією), ознаки ГСОД, еритематозна гастропатія (антральний відділ), еритематозна дуоденопатія. За даними рентген-пасажу з барієвою сумішшю ШКТ від 22.03.2023 року діагностовано ГСОД (рис. 4).

ЕУС виконано 21.03.2023 року (система SonoScape UR-500) (рис. 5). При ЕУС-скануванні: розмір стравохідного отвору діафрагми 31,9 мм; локалізація — грудна порожнина; візуалізація НСС з товщиною стінки 4,76 мм; гризовий мішок візуалізується вище від діафрагми, з площею зрізу 13 см<sup>2</sup>; візуалізуються ніжки діафрагми з відстанню між ніжками 34,39 мм. Висновок: ознаки фіксованої параезофагеальної ГСОД з відстанню між ніжками діафрагми 34,39 мм, довжина медіальної ніжки СОД — 45 мм, довжина латеральної ніжки СОД — 31 мм.

Після виконання ЕУС встановлено, що в обстеженої пацієнтки фіксована параезофагеальна ГСОД (з розташуванням гризового мішка вище від діафрагми) з відстанню між ніжками діафрагми 34,39 мм, довжина медіальної ніжки СОД — 45 мм, довжина латеральної ніжки СОД — 31 мм. Пацієнтка спрямована на планове оперативне втручання в об'ємі видалення грижі та корекції неспроможності фізіологічної кардії — круорографії з круорокардіопексією та гастропликації з гастродіафрагмопексією лапароскопічним доступом.

## Обговорення

Основною причиною виникнення ГСОД є порушення функціонування антирефлюксного бар'єра, який забезпечує фізіологічна кардія. Неспроможність фізіологічної кардії виконувати свою функцію супро-



**Рисунок 5 — Ехо-фото хворої С.: А — розташування ніжок стравохідного отвору діафрагми та відстань між ними; Б) розташування параезофагеальної ГСОД вище від діафрагми (власне дослідження)**

воджується таким захворюванням, як ГСОД, що може стати причиною виникнення серйозних ускладнень, як-от ерозивний езофагіт, виразки стравоходу, стриктури стравоходу, стравохід Барретта, рефлюксий ларингіт, патологічні стертості зубів із руйнуванням зубної емалі. Тому в діагностиці цієї патології потрібне не тільки рентгенологічне дослідження, що підтверджує діагноз ГСОД, але й такі методи, як ендоскопічне дослідження та манометрія. У діагностиці ГСОД велике значення має ендоскопічний метод дослідження СО стравоходу, що дозволяє диференціювати зміни СО та при необхідності виконати прицільну біопсію [1, 2].

У нашому дослідженні має місце комплексне використання клінічних та інструментальних методів, що дозволило виділити найбільш важливі ознаки, які в подальшому впливають на вибір способу оперативного втручання.

Натепер ЕУС використовують для діагностики захворювань ШКТ. Ультразвуковий датчик по просвіту травного каналу під візуальним контролем можна провести безпосередньо до досліджуваного об'єкту та загально оцінити стан стінок органів верхніх відділів ШКТ та прилеглих тканин і органів. Це оптимальний метод візуалізації для оцінки стінки стравоходу та навколостравохідної тканини. Сьогодні ендоскопічне УЗД рекомендовано при обстеженні пацієнтів з ахалазією, щоб виключити вторинну ахалазію або псевдоахалазію внаслідок навколостравохідного новоутворення [19, 20].

Нами було проведено ЕУС у 31 (93,9 %) пацієнта з ГСОД, що дало змогу визначити стан структур фізіологічної кардії при ГСОД: зміщення частини шлунка над діафрагмою, розміщення стравохідно-шлункового переходу відносно ніжок СОД та відносно один одного; відстань між ніжками СОД та їх довжину, площу СОД та площу поперечного перерізу ГСОД (гризового мішка). Отримані при ЕУС дані вплинули на вибір способу хірургічної корекції фізіологічної кардії при ГСОД.

## Висновки

Таким чином, при ГСОД ЕУС-дослідження дає можливість оцінити патологічні зміни основних структур неспроможної фізіологічної кардії, поліпшити діагностику у визначенні типів ГСОД, розташування стравохідно-шлункового переходу з визначенням розмірів СОД, відстані між ніжками фізіологічної кардії, локалізацію та поперечний переріз гризового мішка, що вплинуло на вибір способу хірургічної корекції фізіологічної кардії при ГСОД.

**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.** Шевченко Б.Ф. — концепція та дизайн дослідження, редагування тексту; Бабій О.М., Пролом Н.В. — відбір пацієнтів, обробка клінічних та статистичних даних, написання статті; Тітова М.В.,

Тарабаров С.О. — виконання ендоскопічних досліджень з манометрією; Ущіна С.В. — проведення анестезіологічного забезпечення.

## Список літератури

1. Степанов Ю.М., Пролом Н.В. Діагностика і хірургічне лікування гриж стравохідного отвору діафрагми. Київ: Видавець Заславський О.Ю., 2021. 254 с.
2. Nurczyk K., Corpo M.D., Patti M.G. Hiatal hernia. Benign Esophageal Disease: Modern Surgical approaches and Techniques. Springer. 2021. № 3. P. 59-71. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-51489-1>.
3. Cesario S., Scida S., Miraglia C. et al. Diagnosis of GERD in typical and atypical manifestations. Acta Biomed. 2018. № 89(8). P. 33-39. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i8-S.7963>.
4. Dias P.N.G., Neto R.M.L., Fernando A.M. et al. Psychiatric symptoms and the upper esophageal sphincter. Surg. Gastroenterol. Oncol. 2020. № 3(25). P. 121-124. DOI: 10.21614/sgo-25-3-121.
5. Andolfi C., Plana A., Furno S., Fisichella P.M. Paraesophageal Hernia and Reflux Prevention: Is One Fundoplication Better than the Other? World J Surg. 2017. № 4(10). P. 2573-2582. doi: 10.1007/s00268-017-4062-z.
6. Ghisa M., Della Coletta M., Barbuscio I., Marabotto E., Barberio B., Frazzoni M. et al. Updates in the field of non-esophageal gastroesophageal reflux disorder. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2019. № 13. P. 827-838. DOI: 10.1080/17474124.2019.1645593.
7. Rajkumar K., Berney C.R. Large hiatus hernia: time for a paradigm shift? BMC Surg. 2022. № 264. 22 p. <https://doi.org/10.1186/s12893-022-01705-w>.
8. Turner B., Helm M., Hetzel E., Schumm M., Gould J.C. The relationship between gastroesophageal junction integrity and symptomatic fundoplication outcomes. Surg Endosc. 2020. № 3 (34). P. 1387-1392. doi: 10.1007/s00464-019-06921-9. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31214803.
9. Kanani Z., Gould J.C. Laparoscopic fundoplication for refractory GERD: a procedure worth repeating if needed. Surg Endosc. 2021. № 35. P. 298-302. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07396-9>.
10. Neto R.M.L., Herbella F.A.M., Zugman A. et al. Minor psychiatric disorders and objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Surg Endosc. 2019. № 33. P. 4116-4121. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-06716-y>.
11. Siegal S.R., Dolan J.P., Hunter J.G. Modern diagnosis and treatment of hiatal hernias. Langenbecks Arch Surg. 2017. V. 402. № 8. P. 1145-1151. doi: 10.1007/s00423-017-1606-5. Epub 2017 Aug 21. PMID: 28828685.
12. Hocke M., Braden B., Janssen C., Dietrich C.F. et al. 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.
13. 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>.
14. Candoli P., Ceron L., Trisolini R. et al. Competence in endosonographic techniques. Panminerva Med. 2019. № 61(3). P. 249-279. doi: 10.23736/S0031-0808.18.03570-X.
15. 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>.



16. 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.

17. Cui X.W., Chang J.M., Kan Q.C., Chiorean L., Ignee A., Dietrich C.F. Endoscopic ultrasound elastography: Current status and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2015. № 21(47). P. 13212-13224. PMID: 26715804. DOI: 10.3748/wjg.v21.i47.13212.

18. Seicean A., Mosteanu O., Seicean R. Maximizing the endosonography: The role of contrast harmonics, elastography and confocal endomicroscopy. *World J Gastroenterol.* 2017. № 23(1). P. 25-41. doi: 10.3748/wjg.v23.i1.25.

19. Pih G.Y., Kim D.H. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Biopsy in Gastrointestinal Subepithelial Tumors. *Clin Endosc.* 2019. № 52(4). P. 314-320. doi: 10.5946/ce.2019.100.

20. Kitano M., Yoshida T., Itonaga M. et al. Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. *Gastroenterol.* 2019. № 54(1). P. 19-32. doi: 10.1007/s00535-018-1519-2.

Отримано/Received 10.02.2024

Рецензовано/Revised 21.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 03.03.2024 ■

#### Information about authors

Boris F. Shevchenko, MD, PhD, Professor, Chief Researcher 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: shebef1945@gmail.com; phone: +380 (50) 362-95-95, +380 (56) 227-05-59; <https://orcid.org/0000-0001-9253-4883>

Oleksandr Babii, MD, PhD, Chief Researcher, Head of the Department of Surgery of Digestive Organs, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: Aleksandr\_babiy@ukr.net; phone: +380 (67) 902-00-42, +380 (562) 270-559; <https://orcid.org/0000-0001-7482-684X>

Nataliya Prolom, PhD, Head of 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>

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>

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>

Svitlana Ushchina, Anesthesiologist, Head of the Department of the Anesthesiology with Intensive Care Beds, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Ukraine; e-mail: ushchinas@gmail.com; phone: +380 (67) 560-02-35; <https://orcid.org/0000-0003-2014-1399>

**Conflicts of interests.** The authors declare no conflict of interest in the preparation of this article.

**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.** Shevchenko B.F. — concept and design of research, text editing; Babii O.M., Prolom N.V. — selection of patients, processing of clinical and statistical data, writing an article; Tarabarov S.O., Titova M.V. — performing endoscopic examinations with manometry; Ushchina S.V. — anesthetic support.

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

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

### The role of endoscopic ultrasound in assessment of physiological cardia insufficiency during diagnosis of hiatal hernia

**Abstract. Background.** The aim of the study: to determine the role of endoscopic ultrasound (EUS) in assessing the failure of the physiological cardia in the diagnosis of hiatal hernias (HH). **Materials and methods.** At the Department of Digestive Surgery of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" in 2023, we have performed surgical treatment of 33 patients with HH: axial HH were diagnosed in 21 (63.6 %) cases (I type), paraesophageal HH — in 12 (36.4 %) patients (II type) (ICD-10 code is K44). Control group included 20 practically healthy people. **Results.** All patients underwent an X-ray and endoscopic examination of the esophagus, stomach, duodenum, and EUS. All 33 (100.0 %) patients underwent an X-ray to confirm the diagnosis and an endoscopic examination to detect changes in the esophageal mucosa. EUS was performed in 31 (93.9 %) patients. The thickness of the esophageal wall was assessed using EUS, which made it possible to determine the state of the structures of the phy-

siological cardia in HH: the displacement of part of the stomach above the diaphragm, location of the gastroesophageal junction relative to the legs of the diaphragm and relative to each other; the distance between the legs of the diaphragm (area of the HH) and their length; the cross-sectional area of the HH (hernial sac). The data obtained during EUS influenced the choice of the method for surgical correction of the physiological cardia with HH. **Conclusions.** Thus, with HH, EUS makes it possible to evaluate pathological changes of the main structures in the failure of the physiological cardia, to improve diagnosis for the types of HH, the location of the gastroesophageal junction, with determination of dimensions of the esophageal hiatus, the distance between the legs of the physiological cardia, localization and cross-section of the hernial sac, which influenced the choice of the surgery for physiological cardia in HH. **Keywords:** insufficiency of physiological cardia; hiatal hernia; endosonography; elastometry



УДК 616.329-009.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.1.2024.588>

Бабій О.М., Шевченко Б.Ф., Милостива Д.Ф., Гайдар Ю.А., Пролом Н.В., Петішко О.П.  
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

## Гістологічні зміни слизової оболонки стравоходу при ахалазії

**Резюме. Актуальність.** Морфологічні зміни слизової оболонки (СО) стравоходу залежать від типу ахалазії стравоходу (АС). При I і II типах АС морфологічні зміни малопомітні, але при III і IV типах чітко простежуються дистрофічні зміни. АС може переходити від одного типу до іншого. В основному це сто-сується патологічного переходу від запалення до фіброзу. **Мета:** дослідити гістологічні й морфометричні відмінності СО стравоходу залежно від типу АС. **Матеріали та методи.** Досліджено 51 біопсійний матеріал СО стравоходу у хворих на АС. Розподіл біоптатів для гістоморфометричної характеристики змін СО стравоходу при АС виконували за рентгенологічною класифікацією Японського товариства стравоходу (2017). Для вивчення загальної гістологічної структури СО стравоходу зрізи біоптатів товщиною 5–7 мкм виконували за допомогою ротаційного мікротома РМ60-ЕКА, забарвлення проводили за стандартною методикою гематоксилін-еозинном, забарвлення на фіброз — за методикою Слінченка. Для морфометричного дослідження зрізи фотографували за допомогою світлового мікроскопа XSZ-21 (Україна) і виміряли за допомогою програмного забезпечення Image J.45S (USA). **Результати.** При гістологічному дослідженні розвиток структурних змін у СО стравоходу на тлі АС в 24,1 % випадків при III типі супроводжувався міграцією еозинофілів у власну пластинку, у 100 % — атрофією епітелію. Щільна лімфоплазмочитарна інфільтрація відмічалася в усіх хворих з III і IV типами АС, а також у 93,3 % пацієнтів з II типом, тоді як при I типі АС ця ознака діагностована у 20 % випадків ( $p = 0,005$  і  $p = 0,0001$  порівняно з II і III типами АС). Балонна дистрофія виявлена при II типі АС у 20 % пацієнтів, при III типі — у 57,1 % і при IV типі — в 100 % хворих. Явища фіброзу в СО стравоходу спостерігалися при IV типі АС. В усіх хворих з IV типом АС і 86,2 % пацієнтів з III типом АС відзначалось потовщення базального шару плоского епітелію СО стравоходу, тоді як при I і II типах воно спостерігалось лише у 20 і 13,3 % відповідно ( $p = 0,007$  і  $p < 0,001$  порівняно з III типом АС). Розширення міжклітинного простору виявлено в 100 % випадків при II, III і IV типах АС, а при I типі — лише в 40 % випадків ( $p = 0,009$  і  $p = 0,0017$  порівняно з II і III типами АС). За даними морфометричного дослідження найбільший показник висоти плоского епітелію визначено при IV типі АС — 343,40 мкм проти 325,45 мкм при I типі АС ( $p = 0,028$ ). Висота базального шару була найменшою при II типі АС (близько 40 мкм) і найбільшою при IV типі АС (близько 50 мкм),  $p = 0,074$ . Збільшення міжклітинного простору на 41,6 % відзначено при прогресуванні АС ( $p = 0,001$ ). Висота сосочків найменша при II типі АС — 125,05 мкм і найбільша при IV типі АС — 134,70 мкм ( $p = 0,006$ ). **Висновки.** Усі типи АС супроводжуються езофагітом, при гістологічному дослідженні якого встановлено збільшення висоти базального шару, висоти сосочків, розширення міжклітинного простору, балонну дистрофію, фіброзні зміни власної пластинки, лімфоплазмочитарну й еозинофільну інфільтрацію СО стравоходу, які прогресують залежно від типу АС. Морфометричні дослідження СО стравоходу щодо збільшення висоти епітелію ( $p = 0,028$ ), висоти сосочків ( $p = 0,006$ ), висоти базального шару ( $p = 0,074$ ), розширення міжклітинного простору ( $p = 0,001$ ) дозволяють встановити тип АС.

**Ключові слова:** ахалазія стравоходу; слизова оболонка стравоходу; гістологічний і морфометричний аналіз

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Бабій Олександр Михайлович, доктор медичних наук, головний науковий співробітник, завідувач відділу хірургії органів травлення, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: Aleksandr\_babiy@ukr.net; тел.: +380(67)9020042, +380(562)270559

For correspondence: Oleksandr Babii, MD, DSc, PhD, Chief Researcher, Head of the Department of Surgery of Digestive Organs, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobzhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: Aleksandr\_babiy@ukr.net; phone: +380(67)9020042, +380(562)270559

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

## Вступ

Ахалазія стравоходу (АС) являє собою відсутність або недостатнє розслаблення нижнього стравохідного сфінктера. Хоча етіологія АС залишається неясною, вважається, що запалення аурбахового сплетення обумовлює втрату функції гангліозних клітин нервових сплетень дистального відділу стравоходу і нижнього стравохідного сфінктера [1, 2].

Велику роль в інструментальній діагностиці відіграє ендоскопія з морфологічним дослідженням, що дозволяє диференціювати АС від різних форм раку стравоходу, а також надати оцінку ступеня наявного езофагіту. Біопсія слизової оболонки (СО) стравоходу, що робиться під час ендоскопії, з подальшим гістологічним дослідженням значно розширює діагностику АС [3, 4].

Точний механізм гістологічних змін СО стравоходу при АС до кінця не досліджений, ці зміни пов'язані не лише з пошкодженням тканин, але і з формуванням у них запального інфільтрату [5].

Типова гістологічна картина ураження СО стравоходу частіше демонструє атрофічні зміни. Можуть зустрічатися ділянки гіперплазії, в основному базального шару, який займає 10–15 % висоти епітеліального шару. Характерними є дистрофія, набряк і ділянки некротизованих епітеліоцитів, особливо в поверхневих шарах [6].

Морфологічні зміни СО стравоходу залежать від типу АС. При I і II типах АС морфологічні зміни малопомітні, але при III і IV типах АС чітко простежуються дистрофічні зміни. При АС III і IV типів СО стравоходу стає грубою, позбавленою складок [7]. Крім того, АС може переходити від одного типу до іншого. В основному це стосується патологічного переходу від запалення до фіброзу [8, 9].

Довгий час гістологічні зміни СО стравоходу вважалися частиною патогенезу АС, нещодавні дослідження показали, що генетичні зміни також можуть сприяти розвитку АС [10].

З одного боку, пошкодження СО стравоходу при АС стимулює проліферацію клітин базального шару зі збільшенням кількості його шарів (базальноклітинна гіперплазія). З іншого боку, відбувається стимуляція секреції епітеліальними клітинами прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкінів (IL-1, -6, -8, -10) і TNF- $\alpha$ , призводячи до появи Т-лімфоцитів і нейтрофілів у тканинах стравоходу. Прозапальні цитокіни, що виділяються епітеліоцитами, не лише посилюють пошкодження тканин, але й активують мезенхімальні (у тому числі фібробласти, міофібробласти, тучні клітини) й ендотеліальні клітини. При цьому стимулюється вироблення ще більшої кількості медіаторів запалення із залученням імунних клітин, утворюється замкнене коло.

При АС у довгостроковій перспективі хронічний застій їжі та бактеріальна ферментація можуть спричинити хронічний гіперпластичний езофагіт і дисплазію, які зрештою можуть трансформуватись у плоскоклітинний рак стравоходу (ESCC) [11, 12]. Поширеність ESCC у пацієнтів з АС коливається від 0,4 до 9,2 % зі значними варіаціями [13].

В окремих дослідженнях відзначались морфологічні зміни СО стравоходу у вигляді дифузної плоскоклітинної гіперплазії та лімфоцитарного запалення власної

пластинки і підслизової основи, гіперпластичні зміни в багат шаровому плоскому епітелії з вогнищами диспластичних змін. Водночас низка авторів не виявили кореляції між клінічними факторами й гістопатологічними змінами [14, 15].

Однією з основних патоморфологічних змін СО стравоходу є балонна дистрофія — вогнищеві зміни клітин шипуватого шару, які збільшуються, округляються, набуваючи вигляду куль або балонів. У результаті коливачийного некрозу такої ділянки епітелію утворюються порожнини, заповнені ексудатом, у якому плавають гомогенні кулясті клітини, що нагадують балони [16].

Розширення міжклітинних просторів супроводжується зменшенням епітеліальної резистентності і підвищенням проникності СО стравоходу. Поява цієї ознаки свідчить про наявні запальні процеси, які мають вигляд запальної інфільтрації, зміни верхніх шарів епітелію.

Поява запальних клітин часто є початковим проявом пошкодження СО стравоходу. Підґрунтям дослідження зв'язку АС з еозинофільним езофагітом є роль еозинофільної/лімфоцитарної інфільтрації шарів СО стравоходу в різних патологічних процесах [17, 18]. При цьому еозинофільний/лімфоцитарний езофагіт та АС потенційно є спектрами того самого стану. Однак інші дослідження не виявили причинно-наслідкового зв'язку між еозинофілами й АС [19]. Накопичення еозинофілів і тучних клітин може викликати ахалазієподібні порушення моторики і дегенерацію нейронів за рахунок біоактивних прозапальних і цитотоксичних продуктів [20].

Отже, дослідження гістологічних змін СО стравоходу при різних типах АС дає можливість розширити діагностичну картину типу захворювання.

**Мета:** дослідити гістологічні й морфометричні відмінності СО стравоходу залежно від типу АС.

## Матеріали та методи

Гістологічне дослідження проводили на біопсійних зразках СО стравоходу в 51 хворого на АС, які проходили діагностику і лікування у відділенні хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології» НАМН України за період 2018–2023 рр. Розподіл біоптатів для гістоморфометричної характеристики змін СО стравоходу при АС здійснювали за рентгенологічною класифікацією Японського товариства захворювань стравоходу: I — прямий веретеноподібний тип; II — прямий фасціальний тип; III — сигмоподібний тип; IV — розширений сигмоподібний тип [21].

Усі клінічні дослідження були виконані з дотриманням основних положень Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини, затверджених Гельсінською декларацією, і законодавства України. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні з уживанням усіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

Серед обстежених I тип АС діагностовано у 5 хворих, II тип — у 15, III тип — у 29 і IV тип — у 2 хворих.

Гістологічні й морфометричні дослідження СО стравоходу проводили в лабораторії патоморфології інституту. Для виготовлення парафінових гістологічних препаратів матеріал фіксувався в 10% розчині нейтрального

Таблиця 1 — Частота гістологічних змін СО стравоходу у хворих з АС

Гістологічна ознака	I тип АС (n = 5)		II тип АС (n = 15)		III тип АС (n = 29)		IV тип АС (n = 2)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Збільшення висоти базального шару	1	20,0	2	13,3	25	86,2* <sup>s</sup>	2	100,0
Збільшення висоти сосочків	2	40,0	12	80,0	19	65,5	2	100,0
Розширення міжклітинного простору	2	40,0	15	100,0*	29	100,0*	2	100,0
Інфільтрація еозинофілами	0	0	0	0	7	24,1	0	0
Інфільтрація лімфоцитами й плазмочитами	1	20,0	14	93,3*	29	100,0*	2	100,0
Фіброз	0	0	0	0	0	0	2	100,0
Балонна дистрофія	0	0	3	20,0	15	51,7	2	100,0

Примітки: \* —  $p < 0,01$  — статистично значуща різниця порівняно з I типом АС (точний критерій Фішера);  
<sup>s</sup> —  $p < 0,01$  — статистично значуща різниця порівняно з II типом АС (точний критерій Фішера).

формаліну, зневоднювався в спиртах висхідної концентрації та заливався в парафін. Для вивчення загальної гістологічної структури СО стравоходу виготовляли гістологічні препарати, для яких зрізи біоптатів товщиною 5–7 мкм виконували за допомогою ротаційного мікро-тома РМ60-ЕКА, забарвлення проводили за стандартною методикою гематоксилін-еозином, забарвлення на фіброз проводили за методикою Маллорі — Слінченка.

Гістологічні дослідження СО стравоходу включали: оцінку висоти базального шару і сосочків, міжклітинного простору, інфільтрацію еозинофілами й лімфоцитами, фіброз, балонну дистрофію. Для морфометричного дослідження зрізи фотографували за допомогою світлового мікроскопа XSZ-21 (MicroMed, Україна) і вимірювали за допомогою програмного забезпечення Image J.45S (National Institutes of Health, USA). Морфометричні дослідження гістологічних препаратів СО стравоходу включали: вимірювання висоти епітелію (мкм), базального шару (мкм), сосочків (мкм) і розміру міжклітинного простору (мкм).

Статистична обробка даних виконувалась за допомогою пакета статистичних програм SPSS (version 17.0 for Windows). Відповідність виду розподілу даних закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. У зв'язку з тим, що обрані дані не відповідали нормальному розподілу даних, обчислювали медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Q1; Q3), порівняння показників здійснювали за допомогою непараметричного критерію Краскела — Уолліса. Для опису якісних ознак використовували таблиці частот. Порівняння якісних ознак проводили за допомогою критерію хі-квадрат або точного критерію Фішера. Розходження між показниками вважалися вірогідними, якщо значення вірогідності дорівнювало або перевищувало 95 % ( $p < 0,05$ ).

## Результати

При оцінці гістологічної картини в пацієнтів з АС встановлено поєднання дистрофічних змін стравохідного епітелію з ознаками реактивного запалення у власній пластинці СО стравоходу — повнокров'ям капілярів строми, нещільною інфільтрацією поліморфно-ядерними лейкоцитами, одиничними еозинофілами, лімфоплазмочитарними клітинами. При цьому в пацієнтів при I і II типах АС зміни в СО стравоходу мали неспецифічний характер, тоді як при III і IV типах АС мікро-структурні зміни СО стравоходу пов'язані з розвитком

дисрегенераторних, диспластичних процесів на тлі хронічного запалення СО стравоходу.

Результати дослідження морфологічних змін у хворих на АС подані в табл. 1.

Збільшення висоти сосочків встановлено у 2 (40,0 %) пацієнтів з I типом, у 12 (80,0 %) — з II типом, у 19 (65,5 %) — з III типом і у 2 (100,0 %) хворих з IV типом АС.

Розвиток структурних змін у СО стравоходу на тлі АС в 24,1 % (7 хворих) випадків при III типі АС супроводжувався міграцією еозинофілів у власну пластинку. У біопсійному матеріалі СО стравоходу цих хворих привертає увагу наявність у запальному інфільтраті (понад 50 % випадків) внутрішньоепітеліальних еозинофільних лейкоцитів. Крім того, в усіх біоптатах стравоходу при III типі АС відзначалась атрофія епітелію.

Лімфоплазмочитарна інфільтрація відзначалась у всіх хворих з III і IV типами АС, а також у 93,3 % пацієнтів з II типом АС, тоді як при I типі АС ця ознака діагностована у 20,0 % випадків ( $p = 0,005$  і  $p = 0,0001$  порівняно з II і III типами АС відповідно).

Явища фіброзу в СО стравоходу спостерігалися лише у 2 випадках при IV типі АС (рис. 1).

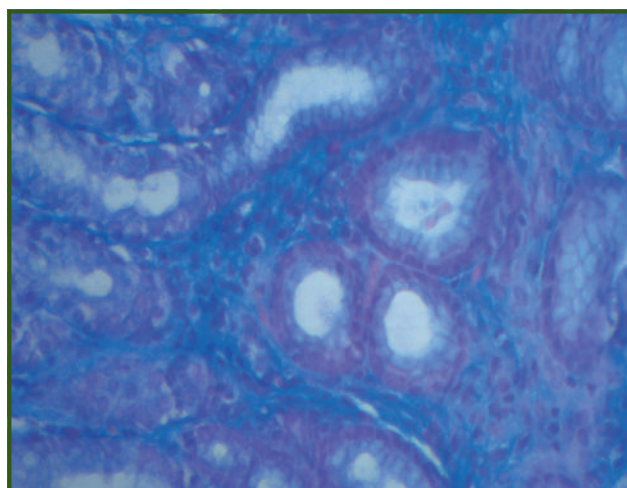
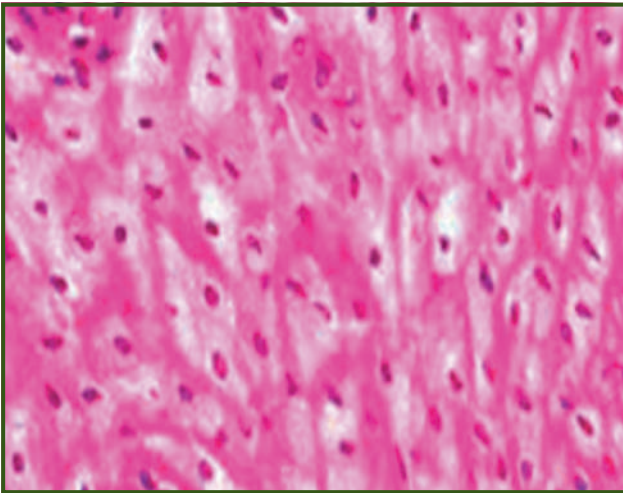
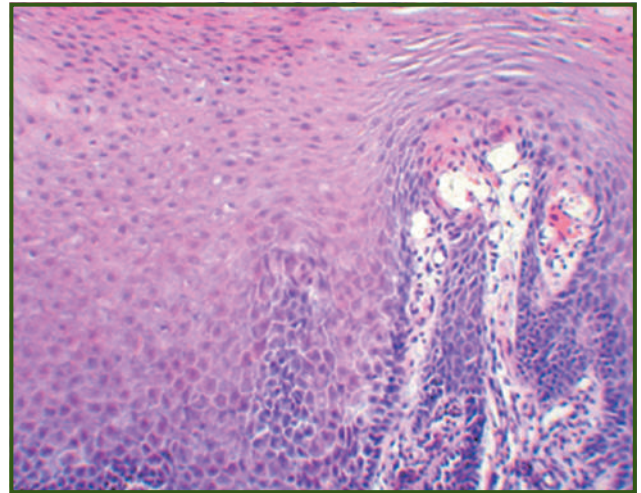


Рисунок 1 — Заміщення СО стравоходу зрілою сполучною тканиною (фіброз): у глибокому шарі СО відзначаються сполучнотканинні волокна і велика кількість фібробластів, за рахунок чого міжклітинний простір має губчастий, пухкий вигляд (АС IV типу). Забарвлення за методикою Маллорі — Слінченка, зб.  $\times 400$





**Рисунок 2** — Балонна дистрофія епітеліоцитів багат шарового епітелію СО стравоходу (АС III типу). Забарвлення гематоксилін-еозином, зб.  $\times 400$



**Рисунок 3** — Збільшення висоти сосочків і розширення міжклітинного простору базального шару епітелію СО стравоходу (АС II типу). Забарвлення гематоксилін-еозином, зб.  $\times 200$

**Таблиця 2** — Морфометричні показники гістологічних змін СО стравоходу у хворих з АС, Ме (Q1; Q3)

Морфометричний показник, одиниця виміру	I тип АС (n = 2)	II тип АС (n = 15)	III тип АС (n = 29)	IV тип АС (n = 2)	Статистична значущість за критерієм Краскела — Уолліса
Висота епітелію, мкм	325,45 (325,13; 325,78)	332,50 (325,80; 334,65)	334,70 (332,40; 337,10)	343,40 (343,0; 343,80)	0,028
Висота базального шару, мкм	42,90 (42,20; 43,60)	40,65 (40,43; 40,88)	44,30 (41,20; 45,70)	49,85 (49,68; 50,03)	0,074
Висота сосочків, мкм	126,95 (126,93; 126,98)	125,05 (123,85; 126,50)	128,50 (126,05; 131,75)	134,70 (134,45; 134,95)	0,006
Міжклітинний простір, мкм	3,32 (3,31; 3,32)	3,60 (3,55; 3,82)	4,50 (3,78; 5,63)	4,70 (4,67; 4,72)	0,001

Балонна дистрофія клітин плоского епітелію спостерігалася у 20,0 % випадків при II типі АС, у 51,7 % — при III типі АС і в 100,0 % — при IV типі АС (рис. 2).

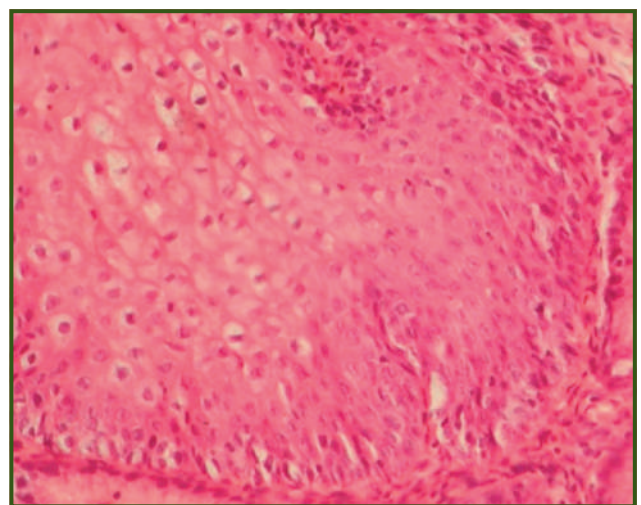
За результатами морфометричного дослідження СО стравоходу показники, які вивчалися, мали статистично значущу різницю за типами АС ( $p = 0,006$ ) (табл. 2).

Міжклітинний простір плоского епітелію стравоходу досліджували при максимальному збільшенні світлового мікроскопа. У нормі клітини епітелію щільно прилягають одна до одної таким чином, що межа ледь помітна. Розширення міжклітинного простору виявлено в 100,0 % випадків при II, III і IV типах АС, а при I типі — лише в 40,0 % випадків ( $p = 0,009$  і  $p = 0,0017$  порівняно з II та III типами АС відповідно). При морфометричному дослідженні встановлено збільшення міжклітинного простору на 41,6 % при прогресуванні АС ( $p = 0,001$ ).

На рис. 3 подано збільшення висоти сосочків і розширення міжклітинного простору епітелію СО стравоходу у хворого з АС II типу.

У хворих з АС розширення міжклітинного простору часто відбувалося за рахунок міжклітинного набряку базального шару епітелію (рис. 4). При цьому втрачається поздовжня осьова орієнтація поверхневих клітин. Збільшення базального шару може трактуватися як підвищення проліферації його клітин.

При аналізі товщини шару плоского епітелію СО стравоходу за типами АС встановлено, що в усіх хворих з IV типом і 86,2 % пацієнтів з III типом мало місце потовщення шару плоского епітелію СО стравоходу, тоді як подібні мікроструктурні зміни при АС I і II типів



**Рисунок 4** — Потовщення шару плоского епітелію СО стравоходу (АС III типу). Забарвлення гематоксилін-еозином, зб.  $\times 200$

спостерігалися лише у 20,0 і 13,3 % відповідно ( $p = 0,007$  і  $p < 0,001$  порівняно з АС III типу). Відповідно й висота базального шару за даними морфометричного дослідження була найменшою при АС II типу, становлячи близько 40 мкм, і найбільшою — при АС IV типу — близько 50 мкм ( $p = 0,074$ ).

У пацієнтів з АС IV типу також був найбільшим показник висоти шару плоского епітелію — медіана становила 343,40 мкм проти 325,45 мкм при АС I типу ( $p = 0,028$ ).

## Обговорення

Дослідження гістологічного і морфометричного стану СО стравоходу встановили, що залежно від типу АС супроводжується езофагітом. Найбільш виражені зміни СО стравоходу встановлені в пацієнтів з III і IV типами АС, поряд з цим відзначались дистрофічні зміни епітелію СО стравоходу, які мали вигляд зміни форми і розмірів ядра клітин епітелію.

Відомо, що збільшення висоти базального шару і регенеративні зміни епітелію виникають одночасно з більшістю форм ушкодження [22]. Нашими дослідженнями встановлено, що в біоптатах СО стравоходу пацієнтів з АС відзначається збільшення не лише висоти базального шару, але й висоти сосочків, розширення міжклітинного простору, балонна дистрофія, фіброзні зміни власної пластинки, лімфоплазмочитарна й еозинофільна інфільтрація СО стравоходу, які прогресують залежно від типу АС.

Найбільш ранньою і найбільш значущою гістологічною ознакою пошкодження епітелію СО стравоходу вважають розширення міжклітинного простору. У випадках постійного стану запалення СО стравоходу супроводжується посиленою проліферацією клітин епітелію. Висота сосочків наростає через загибель клітин поверхневого шару внаслідок впливу запального інфільтрату, тоді як базальноклітинна гіперплазія відбиває репаративні процеси [23].

Езофагіт, як маркер посиленого запального стану і прогресуючого пошкодження тканин, сприяє розвитку фіброзу тканин стравоходу. Фіброз стравоходу визначається як надмірне відкладення позаклітинного матриксу, особливо колагенових волокон, у власній пластинці стравоходу. Фібробласти є основними активними клітинами при розвитку фіброзу. Вони активуються в умовах травми, щоб забезпечити білки позаклітинного матриксу, необхідні для загоєння ран. Білки позаклітинного матриксу служать каркасом для реепітелізації та закриття рани. При езофагіті фібробласти, що знаходяться в субепітеліальній пластинці, експресують маркери активованих міофібробластів при запальних станах. Хронічне запалення призводить до постійної активації, проліферації та виживання фібробластів з надмірною секрецією компонентів позаклітинного матриксу, збільшуючи жорсткість стравоходу [24, 25].

Спираючись на сучасне розуміння патогенезу ушкодження епітелію при АС, вважають, що фактори, які призводять до появи запальних клітин (нейтрофілів, еозинофілів, лімфоцитів), мають загальний цитокін-опосередкований шлях патогенезу. Незалежно від причин

прояви пошкодження епітелію СО стравоходу відбувається порушення цілісності СО стравоходу, підвищення епітеліальної проникності, розширення міжклітинного простору і формується базальноклітинна гіперплазія. Формування типової реакції у відповідь на різні пошкоджуючі фактори вказує на наявність загального шляху запального процесу [26].

Передбачалось, що наявність еозинофілів, нехарактерних для стравоходу клітин, у СО стравоходу може бути однією з причин розвитку АС, але це явище не до кінця досліджене. Є думка, що інфільтрація еозинофілів може бути пов'язана з патогенезом окремих захворювань стравоходу, таких як гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, неерозивний рефлюкс-езофагіт. Поряд з еозинофілами в процес запалення СО стравоходу залучені різні субпопуляції лейкоцитів (лімфоцити, тучні клітини), епітеліальні клітини, фібробласти, гладком'язові клітини [27].

Еозинофілія в СО стравоходу при АС обумовлена її пошкодженням твердою харчовою грудкою при проходженні по стравоходу. Еозинофіли синтезують лейкотрієни LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTT<sub>4</sub>, ефект яких реалізується в підвищенні судинної проникності, гіперпродукції слизу, стимуляції скорочень гладких клітин. На сьогодні була висунута гіпотеза, що АС може розвиватися з підтипу еозинофільного езофагіту [28, 29]. Тому наявність в СО стравоходу еозинофілів можна розглядати як супутню картину АС [30].

Отже, у пацієнтів з АС III–IV типів встановлено вірогідно більш тяжке пошкодження СО стравоходу, а саме збільшення висоти базального шару (> 30 % товщини епітеліального шару), висоти сосочків, розширення міжклітинного простору, фіброзні зміни, виражена запальна інфільтрація з наявністю еозинофілів.

Отримані дані спонукають до нових поглядів на патогенез АС і вказують на те, що поряд з хірургічною корекцією АС необхідно проводити лікування патологічних змін СО стравоходу, які супроводжують АС.

## Висновки

Усі типи АС супроводжуються езофагітом, при гістологічному дослідженні СО стравоходу встановлено збільшення висоти базального шару, висоти сосочків, розширення міжклітинного простору, балонна дистрофія, фіброзні зміни власної пластинки, лімфоплазмочитарна й еозинофільна інфільтрація СО стравоходу, які прогресують залежно від типу АС.

Морфометричні дослідження СО стравоходу щодо збільшення висоти епітелію ( $p = 0,028$ ), висоти сосочків ( $p = 0,006$ ), висоти базального шару ( $p = 0,074$ ), розширення міжклітинного простору ( $p = 0,001$ ) дозволяють встановити тип АС.

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

**Інформація про фінансування.** Робота виконується відповідно до плану наукових робіт відділу хірургії органів травлення «Вивчити анатомо-топографічні і функціональні порушення фізіологічної кардії з урахуванням



факторів, пов'язаних з наслідками воєнних дій, удосконалити методи їх діагностики і способи ендоскопічної корекції при грижах стравохідного отвору діафрагми та при ахалазії стравоходу» (номер державної реєстрації 0123U100351). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

**Внесок авторів.** Бабій О.М. — концепція та оформлення дослідження, написання статті; Шевченко Б.Ф. — редагування тексту; Милостива Д.Ф. — збір та обробка матеріалу, написання статті; Гайдар Ю.А. — проведення гістологічних досліджень; Пролом Н.В. — проведення ендоскопічних досліджень і біопсій; Петішко О.П. — статистична обробка.

## Список літератури

- Patel C.K., Kahrilas P.J., Hodge N.B. et al. RNA-sequencing reveals molecular and regional differences in the esophageal mucosa of achalasia patients. *Scientific Reports*. 2022. 12(1). 20616. doi: 10.1038/s41598-022-25103-7.
- Zhang B., Wang Y., Liao Y. et al. Advances in The Diagnosis and Treatment of Achalasia of The Cardia: a Review. *Journal of Translational Internal Medicine*. 2021. 9(1). 24-31. doi: 10.2478/jtjm-2021-0009.
- Li M.Y., Wang Q.H., Chen R.P., Su X.F., Wang D.Y. Pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and treatment progress of achalasia of cardia. *World Journal of Clinical Cases*. 2023. 11(8). 1741-1752. doi: 10.12998/wjcc.v11.i8.1741.
- Montoro-Huguet M.A. Dietary and Nutritional Support in Gastrointestinal Diseases of the Upper Gastrointestinal Tract (I): Esophagus. *Nutrients*. 2022. 14(22). 4819. doi: 10.3390/nu14224819.
- Nabi Z., Ramchandani M., Chavan R., Basha J., Reddy M., Darisetty S., Reddy N.D. Double tunnel technique reduces technical failure during POEM in cases with severe submucosal fibrosis. *Endoscopy International Open*. 2021. 9(9). E1335-E1341. doi: 10.1055/a-1499-6817.
- Sato H., Takahashi K., Nakajima N. et al. Full-layer mucosal histology in achalasia: Histological epithelial wave is characteristic in "pinstripe pattern"-positive achalasia. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2018. 30(1). doi: 10.1111/nmo.13168.
- Feng X., Linghu E., Chai N., Ding H. New endoscopic classification of esophageal mucosa in achalasia: A predictor for submucosal fibrosis. *Saudi Journal of Gastroenterology*. 2018. 24(2). 122-128. doi: 10.4103/sjg.SJG\_459\_17.
- Arcerito M., Jamal M.M., Perez M.G., Kaur H., Sundahl A., Moon J.T. Esophageal Achalasia: From Laparoscopic to Robotic Heller Myotomy and Dor Fundoplication. *Journal of the Society of Laparoscopic & Robotic Surgeons*. 2022. 26(3). e2022.00027. doi: 10.4293/JLSLS.2022.00027.
- Cappell M.S., Stavropoulos S.N., Friedel D. Updated Systematic Review of Achalasia, with a Focus on POEM Therapy. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020. 65(1). 38-65. doi: 10.1007/s10620-019-05784-3.
- Pomenti S., Blackett J.W., Jodorkovsky D. Achalasia: Diagnosis, Management and Surveillance. *Gastroenterology Clinics of North America*. 2021. 50(4). 721-736. doi: 10.1016/j.gtc.2021.07.001.
- Montgomery E.A., Canto M.I., Srivastava A. Evaluation and reporting of biopsies from the columnar-lined esophagus and gastro-esophageal junction (GEJ). *Ann Diagn Pathol*. 2019. 39. 111-7. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2019.02.012.
- Tsunokake J., Taniyama Y., Fujishima F. et al. Thoracoscopic esophagectomy for esophageal carcinoma after peroral endoscopic myotomy for esophageal achalasia: a case report. *Surgical Case Reports*. 2021. 7(1). 186. doi: 10.1186/s40792-021-01270-z.
- Gillies C.L., Farrukh A., Abrams K.R., Mayberry J.F. Risk of esophageal cancer in achalasia cardia: A meta-analysis. *JGH Open*. 2019. 3(3). 196-200. doi: 10.1002/jgh3.12132.
- Döhla M., Leichauer K., Gockel I. et al. Characterization of esophageal inflammation in patients with achalasia. A retrospective immunohistochemical study. *Human Pathology*. 2019. 85. 228-234. doi: 10.1016/j.humpath.2018.11.006.
- Lee B.E., Kim G.H., Shin N., Park D.Y., Song G.A. Histopathological Analysis of Esophageal Mucosa in Patients with Achalasia. *Gut and Liver*. 2021. 15. 713-722. doi.org/10.5009/gnl20195
- Kim A.J.S., Ong S., Kim J.H., Lee H.S., Yoon J.S., Hur D.Y. Morphologic Changes in Esophageal Body Movement During Bolus Transport After Peroral Endoscopic Myotomy in Type III Achalasia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2022. 28(1). 131-144. doi: 10.5056/jnm21020.
- Frieling T., Heise J., Kreysel C., Blank M., Hemmerlein B., Beccu L., Kuhlbusch-Zicklam R. Eosinophilic esophagitis and achalasia — just a coincidence? *Zeitschrift Fur Gastroenterologie*. 2019. 57(2). 151-155. English. doi: 10.1055/a-0808-5043.
- Ghisa M., Laserra G., Marabotto E. et al. Achalasia and obstructive motor disorders are not common in patients with eosinophilic esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2021. 19(8). 1554-1563. doi: 10.1016/j.cgh.2020.07.056.
- Schizas D., Syllaios A., Vailas M. et al. Eosinophilic Esophagitis and Achalasia: Two Distinct Nosologic Entities or a Possible Etiopathogenic Association? *Digestive Diseases and Sciences*. 2021. 39(6). 553-560. doi: 10.1159/000515520.
- Nelson M., Zhang X., Genta R.M. et al. Lower esophageal sphincter muscle of patients with achalasia exhibits profound mast cell degranulation. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2021. 33(5). e14055. doi: 10.1111/nmo.14055.
- Matsubara H., Ando N., Omura N., Kashiwagi H. Descriptive Rules for Achalasia of the Esophagus, June 2012: 4th Edition. Japan Esophageal Society. *Esophagus*. 2017. 14. 275-289. DOI: 10.1007/s10388-017-0589-1.
- Fuller A.D., Karami A.L., Kabir M.F. et al. Eosinophilic esophagitis-associated epithelial remodeling may limit esophageal carcinogenesis. *Front Allergy*. 2023. 4. 1086032. doi: 10.3389/falgy.2023.1086032.
- Ustaoglu A., Woodland P. Sensory phenotype of the oesophageal mucosa in gastro-oesophageal reflux disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. 24(3). 2502. doi: 10.3390/ijms24032502.
- Teng Y.Y., Zou M.L., Zhou X.J. et al. Novel prospects for scarless wound healing: The roles of myofibroblasts and adipocytes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2022. 26(20). 5113-5121. doi: 10.1111/jcmm.17535
- Schuster R., Younesi F., Ezzo M., Hinz B. The Role of Myofibroblasts in Physiological and Pathological Tissue Repair. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2023. 15(1). a041231. doi: 10.1101/cshperspect.a041231.
- Mota R.C.L., deMoura E.G.H., de Moura D.T.H., Bernardo W.M., de Moura E.T.H., Brunaldi V.O., Sakai P., Thompson C.C. Risk factors for gastroesophageal reflux after POEM for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Surgical Endoscopy*. 2021. 35(1). 383-397. doi: 10.1007/s00464-020-07412-y.



27. Visaggi P., Ghisa M., Marabotto E., Venturini A., Stefani Donati D., Bellini M., Savarino V., de Bortoli N., Savarino E. Esophageal dysmotility in patients with eosinophilic esophagitis: pathogenesis, assessment tools, monomeric characteristics, and clinical implications. *Esophagus*. 2023. 20(1). 29-38. doi: 10.1007/s10388-022-00964-z.

28. Spechler S.J., Konda V., Souza R. Can Eosinophilic Esophagitis Cause Achalasia and Other Esophageal Motility Disorders? *The American Journal of Gastroenterology*. 2018. 113(11). 1594-1599. doi: 10.1038/s41395-018-0240-3.

29. Zhao W., Wang B., Zhang L., Jin H. Eosinophils Infiltration Esophageal Muscularis Propria Induces Achalasia-like Esophageal Motility Disorder in Mice. *Biomolecules*. 2022. 12(12). 1865. doi: 10.3390/biom12121865.

30. Chai C., Krishnan U. Dysmotility in Eosinophilic Esophagitis. *Front Pediatr*. 2022. 10. 853754. doi: 10.3389/fped.2022.853754.

Отримано/Received 11.02.2024

Рецензовано/Revised 22.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 04.03.2024 ■

#### Information about authors

Oleksandr Babii, MD, DSc, PhD, Chief Researcher, Head of the Department of Surgery of Digestive Organs, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: Aleksandr\_babii@ukr.net; phone: +380(67)9020042, +380(562)270559; <https://orcid.org/0000-0001-7482-684X>

Boris Shevchenko, MD, DSc, PhD, Professor, Chief Researcher at the Department of Surgery of Digestive Organs, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medicine Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: shebef1945@gmail.com; phone: +380(50)3629595, +380(56)2270559; <https://orcid.org/0000-0001-9253-4883>

Daria Milostiva, PhD in Agricultural Sciences, 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; phone: +380(97)2460639; <https://orcid.org/0000-0002-3609-776x>

Yurii Gaydar, MD, DSc, PhD, Head of the Pathomorphology Laboratory, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: yurii.gaidar14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8284-0908>

Nataliya Prolom, PhD, Head of 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)2841107; <https://orcid.org/0000-0001-8134-8735>

Oksana Petishko, Research Fellow at the Department of scientific, organizational, methodological work and information technologies, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko\_oksana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>

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

**Information about funding.** The work is performed out in accordance with the research plan of the Department of Digestive Surgery "To study anatomical and topographic and functional disorders of the physiological cardia taking into account factors related to the consequences of military actions, to improve methods of their diagnosis and methods of endolaparoscopic correction in hiatal hernias and in esophageal achalasia" (state registration number 0123U100351). All patients signed an informed consent to participate in this study.

**Authors' contribution.** O.M. Babii — concept and design of research; writing an article; B.F. Shevchenko — text editing; D.F. Milostyva — collection and processing of material, writing an article; Yu.A. Gaidar — performing histological examinations; N.V. Prolom — performing endoscopic examinations and biopsies; O.P. Petishko — statistical processing.

O.M. Babii, B.F. Shevchenko, D.F. Milostyva, Y.A. Gaidar, N.V. Prolom, O.P. Petishko

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

### Histological changes of the esophageal mucosa in patients with achalasia

**Abstract. Background.** Morphological changes in the esophageal mucosa (EM) depend on the type of esophageal achalasia (EA). In types I and II of EA, morphological changes are subtle, but in types III and IV, dystrophic changes are clearly visible. EA can transform from one type to another. This mainly concerns the pathological transition from inflammation to fibrosis. The purpose is to investigate the histological and morphometric differences of the EM depending on the type of EA. **Materials and methods.** We studied 51 biopsy specimens of the EM in patients with EA. The distribution of biopsies for histo-morphometric characterisation of changes in the EM in EA was used according to the radiological classification of the Japanese Society of the Esophagus (2017). To study the general histological structure of the EM, biopsy sections of 5–7  $\mu\text{m}$  thickness were cut using a rotary microtome RM60-ECA, stained with hematoxylin-eosin according to the standard method, and staining for fibrosis was performed according to the Mallory-Slinchenko method. For morphometric study, the sections were photographed using a light microscope XSZ-21 (Ukraine) and measured with the Image J.45S software (USA). **Results.** In histological examination, the development of structural changes in the EM on the background of EA in 24.1 % of cases of type III was accompanied by migration of eosinophils into the lamina propria, and in 100 % — by epithelial atrophy. Dense lymphoplasmacytic infiltration was noted in all patients with types III and IV of EA, as well as in 93.3 % of patients with type II, whereas in type I of EA, this sign was diagnosed in 20 % of cases ( $p = 0.005$  and  $p = 0.0001$  compared with types II and III of EA). Ballooning degeneration was detected in 20 % of patients with EA type II, in

57.1 % with type III and in 100 % of patients with type IV. Fibrosis in the EM was observed only in EA type IV. Thickening of the basal layer of the squamous epithelium of the EM was noted in all patients with type IV EA and 86.2 % with type III EA, while in types I and II, it was observed in only 20 and 13.3 % of cases, respectively ( $p = 0.007$  and  $p < 0.001$  compared with type III EA). Expansion of the intercellular space was detected in 100 % of patients with types II, III and IV, and in only 40 % with type I ( $p = 0.009$  and  $p = 0.0017$  compared with types II and III EA). According to the morphometric study, the squamous epithelial height was largest in type IV EA — 343.40  $\mu\text{m}$  versus 325.45  $\mu\text{m}$  in type I EA ( $p = 0.028$ ). The height of the basal layer was the lowest in type II EA (about 40  $\mu\text{m}$ ) and the largest in type IV EA (about 50  $\mu\text{m}$ ) ( $p = 0.074$ ). An increase in the intercellular space by 41.6 % was noted with the progression of EA ( $p = 0.001$ ). The height of the papillae is the lowest in type II EA — 125.05  $\mu\text{m}$  and the largest in type IV EA — 134.70  $\mu\text{m}$  ( $p = 0.006$ ). **Conclusions.** All types of AE are accompanied by esophagitis, histological examination of which revealed an increase in the height of the basal layer, papillae height, expansion of the intercellular space, balloon degeneration, fibrous changes in the lamina propria, lymphoplasmacytic and eosinophilic infiltration of the EM that progress depending on the type of EA. Morphometric studies of the EM in terms of increasing the height of the epithelium ( $p = 0.028$ ), the height of the papillae ( $p = 0.006$ ), the height of the basal layer ( $p = 0.074$ ), and the expansion of the intercellular space ( $p = 0.001$ ) allow to detect the type of EA.

**Keywords:** esophageal achalasia; esophageal mucosa; histological and morphometric analysis

УДК 616.34+616-03+616-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.1.2024.589>

Степанов Ю.М.<sup>1</sup>, Будзак І.Я.<sup>2</sup>, Шевцова З.І.<sup>1</sup>, Довганюк І.Е.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup> Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

<sup>3</sup> Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

## Сучасний менеджмент пацієнтів із захворюваннями кишечника. Аналіз клінічних випадків

**Резюме.** У статті наведено клінічний досвід лікування хворих із різними захворюваннями кишечника в поєднанні з іншою патологією. Надано три випадки ведення хворих з різними нозологічними формами захворювань кишечника: виразковим колітом, синдромом подразненої кишки, дивертикулярною хворобою. Проаналізовано особливості перебігу захворювань, алгоритм обстеження з використанням сучасних інноваційних технологій і комплексне лікування. Це сприяло позитивній динаміці та поліпшенню якості життя хворих.

**Ключові слова:** виразковий коліт; синдром подразненого кишечника; дивертикулярна хвороба; алгоритм обстеження; лікувальні заходи

### Актуальність

У країнах світу, зокрема в Україні, щорічно збільшується кількість людей, які страждають на захворювання системи травлення. За даними експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, у XXI столітті захворювання органів травлення займають одне з провідних місць у структурі хвороб населення нарівні з серцево-судинною патологією [1]. Це свідчить про актуальність удосконалення діагностики і лікування захворювань системи травлення. Практичні лікарі часто стикаються з наявністю у хворих одночасно не однієї нозологічної форми захворювань органів травлення, а їх сукупності.

Особливий інтерес становить патологія кишечника. Тонкий та товстий кишечник, маючи значну довжину в травному каналі, відіграють значну роль у травному процесі. У веденні хворих з патологією кишечника лікар стикається з певними складнощами. Насамперед слід пам'ятати, що самих нозологічних одиниць кишкової патології досить багато. І отже, питання диференційної діагностики стає дуже важливим, особливо це стосується відокремлення органічної та функціональної патології кишечника. Добре відомо, що колоректальний рак є найчастішою локалізацією пухлин органів травлення. Тож важливо не пропускати пухлини або передпухлинні

стани кишечника. Окрім того, зазвичай кишкова патологія помітно впливає на якість життя пацієнта, що слід враховувати практичному лікарю. Але при цьому ще важливіше вчасно оцінити, чи не несе небезпеки цей патологічний процес для цього конкретного хворого в короткотривалій та довготривалій перспективі. Також можливим є поєднання кишкової патології з іншими захворюваннями шлунково-кишкового тракту. У деяких випадках клінічно домінує саме кишкова патологія, а інша патологія знаходиться в тіні. Важливо не пропустити її, вчасно діагностувати та лікувати.

З огляду на наведені вище аспекти, спираючись на власний клінічний досвід, нам би хотілось показати 3 клінічні випадки різної кишкової патології, проаналізувавши їх та зупиняючись на важливих, на наш погляд, деталях для практичного ведення хворого.

**Мета роботи:** вивчення особливостей перебігу різних захворювань кишечника, підходів до діагностики та лікування на базі аналізу клінічних випадків.

### Клінічний випадок 1

**Вступ.** Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) — одна із складних, соціально значущих проблем у гастроентерології та колопроктології. До цієї проблеми

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Будзак Ігор Ярославович, кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: igor.budzak@outlook.com; тел.: +380 (67) 723-88-68

For correspondence: I.Y. Budzak, Associate Professor at the Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine, Postgraduate faculty, Dnipro State Medical University, Volodymyr Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: igor.budzak@outlook.com; phone: +380 (67) 723-88-68

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

привернено увагу громадськості: з 2012 року 19 травня відзначається Всесвітній день боротьби із запальними захворюваннями кишечника. Не менше ніж 5 мільйонів людей у світі хворіють на цю патологію, в Україні — приблизно 12 тисяч [2]. Це переважно особи молодого та середнього працездатного віку. Виразковий коліт та хвороба Крона характеризуються нерідко тяжким перебігом, формуванням резистентних форм, які вимагають тривалого використання дорогих і не завжди ефективних препаратів. Часто виникають ускладнення, які сприяють втраті працездатності й навіть інвалідизації.

Щорічно у відділенні захворювань кишечника Інституту гастроентерології проходять обстеження та лікування в середньому понад 300 хворих на ЗЗК. Упродовж останніх років нами виявлено особливості клінічного перебігу ЗЗК:

- 1) збільшення частоти розвитку токсико-септичного варіанта перебігу;
- 2) вираженість анемічного синдрому;
- 3) стійкість до базисної терапії.

Третина хворих має позакишкові прояви. Серед них — ураження печінки та жовчовивідних шляхів [3]. Хвороби гепатобілярної системи при ЗЗК найчастіше обумовлені загальним із ЗЗК аутоімунним механізмом: первинний склерозуючий холангіт (ПСХ), синдроми перехреста (overlap) ПСХ малих протоків/перихолангіт, аутоімунний гепатит/ПСХ, IgG4-асоційований холангіт, первинний біліарний цироз.

Нерідко лікарям доводиться зустрічатися у своїй практиці із синдромом перехреста (overlap-syndrome): поєднання захворювань одного або кількох органів із загальними механізмами патогенезу. Застосування патогенетичного засобу по-різному впливає на перебіг усіх захворювань перехреста [4].

Лікування ЗЗК має включати насамперед якісну базисну терапію, що містить салазопрепарати, за необхідності — глюкокортикоїди, цитостатики, біологічну терапію. Для досягнення позитивного ефекту при тяжкому перебігу захворювання поряд з базисною терапією доцільно проводити корекцію водно-електролітного, білкового і вітамінного балансів, метаболічних розладів, боротьбу з порушенням бар'єрної функції кишечника, інтоксикацією та анемією, нормалізацію трофологічного (нутритивного) статусу [4, 5]. При поєднанні з холестатичними ураженнями гепатобілярної зони слід застосовувати урсодезоксихолову кислоту та інші гепатопротектори.

**Наведемо клінічний приклад.** Хвора О., 34 роки, мешканка Донецької області, медична сестра.

### Первинне звернення до Інституту гастроентерології (2021 р.)

**Скарги:** випорожнення до 10 раз на добу, тенезми, виділення крові та слизу з калом, підвищення температури до 38,2 °С, біль у нижніх ділянках живота.

**Анамнез:** симптоми у хворой виникли вперше пів року тому без очевидної причини, не обстежувалася, не лікувалася, була направлена на консультацію в Інститут гастроентерології НАМНУ.

**Об'єктивно:** зріст 166 см, вага 62 кг, ІМТ 22,5 кг/м<sup>2</sup>. Загальний стан тяжкий. Шкіра бліда, суха. АТ 115/65 мм рт.ст. Живіт помірно болісний при пальпації в нижніх ділянках, більше зліва. Печінка і селезінка не пальпуються.

Отже, клінічно відзначаються ознаки ЗЗК (більше, ймовірно, виразкового коліту), зі значною активністю запального процесу. Серед інших можливих діагнозів може фігурувати інфекційний коліт. Відсутність прийому антибіотиків в анамнезі виключила псевдомембранозний коліт.

**Загальний аналіз крові:** гемоглобін 105 г/л, еритроцити  $3,8 \times 10^{12}$ , лейкоцити  $14,2 \times 10^9$  (паличкоядерні 18 %, сегментоядерні 50 %, еозинофіли 8 %, лімфоцити 20 %, моноцити 4 %), ШОЕ 41 мм /год, тромбоцити  $425 \times 10^9$ .

Загальний аналіз крові загалом підтверджує значну активність запального процесу в кишечнику: лейкоцитоз з паличкоядерним зсувом, тромбоцитоз, анемія.

**Біохімічний аналіз крові:** загальний білок 65 г/л, загальний білірубін 20,1 мкмоль/л, АЛТ 40,7 од/л, АСТ 34,4 од/л, ЛФ 102,8 од/л, ГГТП 60,1 од/л, загальний холестерин 4,76 ммоль/л. С-реактивний протеїн 96,0 мг/л, залізо 6,3 ммоль/л.

Печінкові показники практично в нормі, спостерігається значне підвищення С-реактивного протеїну, що підтверджує запальний процес високої активності.

**Коагулограма, електроліти крові:** в нормі.

**Мікрофлора калу:** патогенні бактерії не виявлені, підвищення *Proteus vulgaris*, зниження біфідо- і лактофлори.

**Копроцитограма:** реакція на приховану кров позитивна, еритроцити 30–40 в полі зору, значна кількість лейкоцитів.

Дані копрологічного дослідження також вказують на запальний процес у кишечнику. Ознак інфекційного коліту немає. Отже, клініко-лабораторні показники більше свідчать про наявність запального процесу в кишечнику, імовірно, виразкового коліту; за вказаними ознаками не можна виключити хворобу Крона. Необхідно виконати колоноскопію з біопсією.

**Колоноскопія:** виражена активність запалення: гіперемія слизової, стертий судинний рисунок, дефекти слизової, контактна ранимисть. Висновок: ознаки виразкового коліту, тотальне ураження, активність запалення за Mayo 2–3 (рис. 1).

**Морфологічно:** зміна архітектоники крипт та епітелію, поява панетівської метаплазії, наявність лейкоцитів, еозинофілів, крипт-абсцесів. Висновок: морфологічна картина відповідає виразковому коліту.

Ендоскопічні та морфологічні дані переконливо свідчать про виразковий коліт. Клінічна картина та лабораторні порушення викликані значною активністю та поширеною локалізацією запального процесу в кишечнику.

**Трансректальне ультразвукове дослідження прямої кишки і періанальної ділянки на доплерівській системі експертного класу sonoscape S60** (дозволяє уточнити характер, глибину та протяжність ураження прямої кишки): слизовий шар неоднорідний, різної товщини, з нерівними контурами по внутрішньому краю. Підслизовий шар потовщений (до 7 мм). Велика кількість звивистих судин, які на деяких ділянках виступають у слизовий шар, порушуючи його структуру. Висновок: ознаки відповідають запальним змінам прямої кишки (рис. 2).



Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини: дифузні зміни печінки і підшлункової залози, деформація жовчного міхура, сладж.

Езофагогастродуоденоскопія (ЕГДС): гастропатія (антральний відділ), уреазний тест негативний.

Комп'ютерна томографія (КТ) органів черевної порожнини та малого таза з контрастуванням: нерівномірне потовщення стінок кишки, ригідність форми і просвіту кишки. Висновок: ознаки поширеного коліту (характерно для виразкового коліту), гепатомегалія.

Дані КТ та трансректального УЗД додатково підтвердили ознаки виразкового коліту та не виявили додаткових відхилень.

Сформульовано клінічний діагноз: виразковий коліт, вперше виявлений, тотальне ураження, виражена активність (Маю 3), тяжкого ступеня, токсико-септичний варіант. Хронічний гастрит, не асоційований з *Helicobacter pylori*, фаза загострення. Хронічний холецистит з біліарним сладжем. Дисбіоз кишечника. Анемія змішаного генезу.

Проведено лікування: месалазин (3 г на добу), преднізолон (40 мг на добу), антибіотики, пробіотики, панкреоферментні препарати, препарати заліза, інгібітори протонної помпи, глюкозо-сольові розчини, амінокислотні суміші, гемостатики.

У результаті лікування самопочуття поліпшилося, зменшилися патологічні домішки в калі, тенезми, нормалізувалися показники загального аналізу крові, зменшився С-реактивний протеїн.

Рекомендації: продовжити месалазин (3 г добово), урсодезоксихолеву кислоту на 1 місяць (з урахуванням біліарного сладжу), пробіотики, поступове зменшення дози преднізолону (на 5 мг кожні 7 днів); контроль загального і біохімічного аналізів крові, УЗД.

### Повторне звернення до Інституту гастроентерології (2022 р.)

Скарги: на свербіж шкіри, жовтушність шкіри та склер, слабкість, випорожнення 4–5 разів на добу, домішки слизу, періодично прожилки крові в калі.

За клінічними ознаками відзначається клінічна симптоматика виразкового коліту, проте менш виражена, ніж торік. Однак додатково з'явилися печінкові прояви.

Загальний аналіз крові: гемоглобін 115 г/л, еритроцити  $3,0 \times 10^{12}$ , лейкоцити  $8,2 \times 10^9$  (паличкоядерні 9 %, сегментоядерні 51 %, еозинофіли 5 %, лімфоцити 25 %, моноцити 10 %), ШОЕ 20 мм/год, тромбоцити  $325 \times 10^9$ .

Біохімічний аналіз крові: АЛТ 110,7 од/л, АСТ 34,4 од/л, ЛФ 504,8 од/л, ГГТ 1875,1 од/л, загальний холестерин 8,76 ммоль/л, С-реактивний білок 12 мг/л.

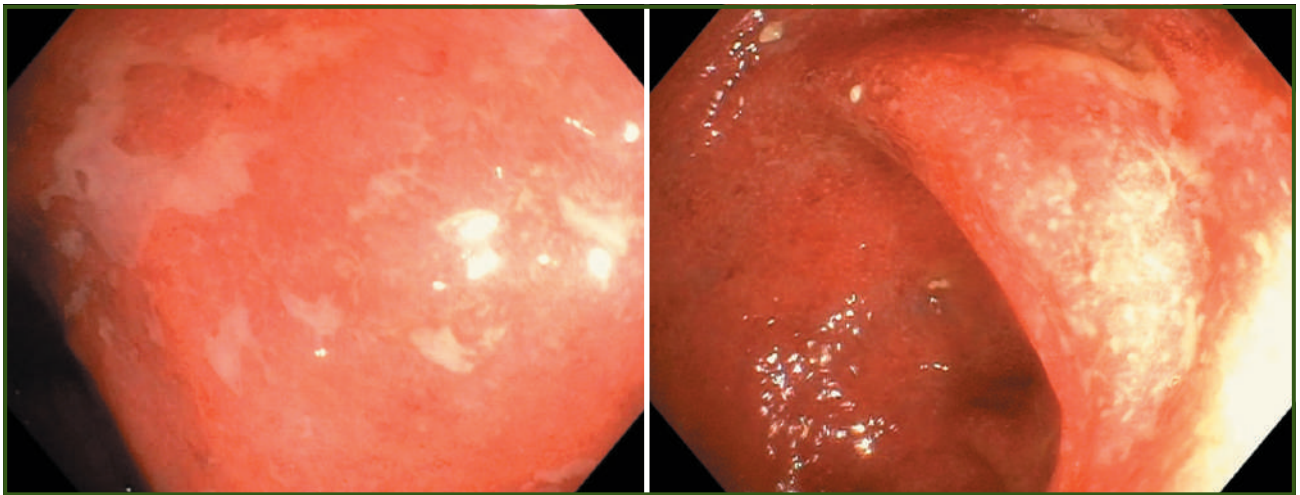


Рисунок 1 — Хвора О. Колоноскопія: ознаки виразкового коліту, активність запалення за Маю 2–3

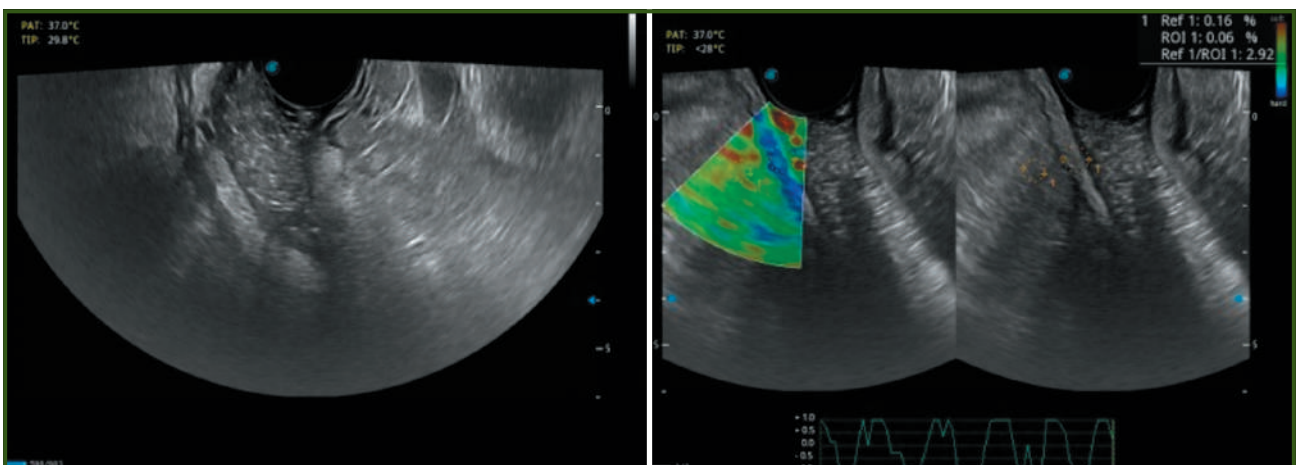


Рисунок 2 — Хвора О. Трансректальне УЗД: ознаки запальних змін прямої кишки

*Коагулограма, електроліти:* у нормі.

*Копроцитограма:* реакція на приховану кров негати́вна, еритроцити одиничні, лейкоцити 5–7 в полі зору.

*Мікрофлора калу:* підвищення *Klebsiella*, зниження біфідо- і лактофлори.

За лабораторними даними активність запального процесу в кишечнику менше, ніж торік: нижче рівень лейкоцитозу та тромбоцитозу, С-реактивного білка, крапці показники копрограми. Проте відзначаються суттєві ознаки цитолізу (підвищені АЛТ та АСТ) й особливо холестазу (підвищені ГГТ та ЛФ). Ці відхилення не спостерігалися минулого року. Дуже важливо з'ясувати причини змін печінкових проб. Насамперед слід дослідити маркери вірусного або автоімунного ураження печінки.

*Маркери вірусних гепатитів А, В і С:* антитіла до гепатиту А (IgM), HBsAg (австралійський антиген), сумарні антитіла до гепатиту С, ДНК вірусу В та РНК вірусу С не виявлено.

*Маркери автоімунних уражень печінки:* вміст АМА в нормі, підвищення вмісту ANA у титрі 1 : 320, підвищення вмісту загальних IgG у 1,8 раза, IgM у нормі.

Отже, вірусна причина печінкових відхилень виключена. Автоімунні маркери вказують на ймовірність автоімунного гепатиту (підвищення ANA). Нормальний вміст АМА не свідчить на користь первинного біліарного холангіту, для якого властивими є високі показники холестазу. Однак така комбінація (виразковий коліт + холестаза) насамперед має наштовхувати лікаря на виключення первинного склерозуючого холангіту — холестатичної хвороби з ураженням біліарних протоків, яка найчастіше поєднується саме із ЗЗК. Для її діагностики необхідно виконати магнітно-резонансну холангіопанкреатографію (МРХПГ). Також важливо оцінити ультразвукові дані та рівень фіброзу печінки.

*УЗД:* дифузні зміни печінки (за типом гепатиту) і підшлункової залози, ознаки хронічного холециститу із застоєм жовчі.

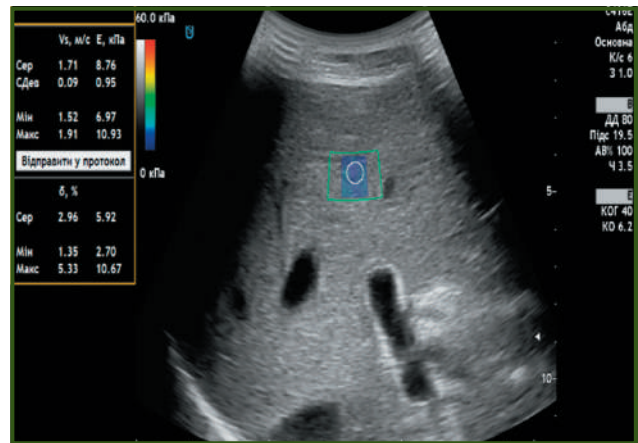
*Еластометрія* (неінвазивний метод оцінки фіброзу печінки, який дозволяє встановити ступінь жорсткості тканин печінки: фіброз печінки за шкалою Metavir F2 (рис. 3).

*МРХПГ:* об'ємної патології, біліарної гіпертензії, холедохолітазу не виявлено; прояви дискінезії жовчовивідних шляхів, гепатомегалії.

Таким чином, явних ознак первинного склерозуючого холангіту за даними МРХПГ не виявлено, але вираженість холестатичного синдрому не виключає наявності склерозуючого холангіту дрібних жовчних проток. На сьогодні єдиний метод діагностики ПСХ дрібних проток — морфологічне дослідження печінки. Для уточнення діагнозу запропоновано біопсію печінки з наступним морфологічним дослідженням біоптату, від чого хвора відмовилась. Виявлені серологічні маркери автоімунного гепатиту разом з підвищенням маркерів цитолізу дозволяють встановити автоімунний гепатит.

*Леоколоноскопія* (тотальна, з оглядом термінального відділу здухвинної кишки): виразковий коліт, мінімальна активність.

Ендоскопічні дані показали позитивну динаміку порівняно з 2022 р., хоча запальна активність в кишечнику



**Рисунок 3 — Хвора О. Еластометрія: за шкалою Metavir — F2**

зберігається. Отже, клінічно та ендоскопічно стан кишечника поліпшився. Але, на жаль, наявними є запальне та холестатичне ураження гепатобіліарної системи.

*Клінічний діагноз:* виразковий коліт, хронічна рецидивуюча форма, тотальне ураження, мінімальна активність, фаза загострення. Автоімунний гепатит з фіброзом F2, з помірною активністю та вираженим холестазазом. Первинний склерозуючий холангіт дрібних проток (?). Хронічний безкам'яний холецистит з гіпомоторною дискінезією жовчного міхура. Хронічний гастрит. Дисбіоз кишечника. Анемія 1 ст.

*Призначено лікування:* месалазин (3 г на добу), урсодезоксихолева кислота (1000 мг на добу), преднізолон (40 мг на добу з поступовим зниженням до 5 мг на добу), додано азатіоприн (100 мг на добу), сорбент, за потребою — пробіотики.

### Контрольне повторне звернення (2023 р.)

*Клінічна оцінка:* зменшився біль у животі, здуття і тенезми, зник свербіж шкіри, відсутні домішки крові в калі.

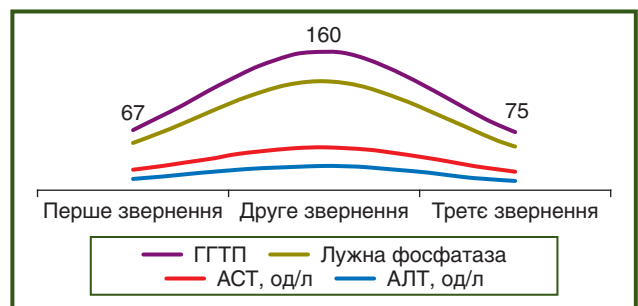
Відзначається клінічне поліпшення як з боку кишечника, так і з боку печінки.

*Загальний аналіз крові:* у нормі.

*Біохімічний аналіз крові:* АЛТ 30,7 од/л, АСТ 31,4 од/л, ЛФ 112,8 од/л, ГГТП 54,1 од/л, загальний холестерин 5,4 моль/л, С-реактивний білок 4 ммоль/л (рис. 4).

*Маркери автоімунної патології печінки:* нормалізація рівня загального IgG.

За лабораторними ознаками відзначається суттєве поліпшення (практично усунені явища холестазу та ци-



**Рисунок 4 — Хвора О. Динаміка біохімічних показників**



толізу), нормалізація рівня загального IgG, що свідчить про ремісію автоімунного гепатиту. Також лабораторні аналізи не свідчать про активність виразкового коліту.

**УЗД:** дифузні зміни печінки та підшлункової залози, зменшення застійних проявів у жовчному міхурі.

**Еластометрія печінки:** показники знизились з F2 до F1 за шкалою Metavir (динаміка позитивна).

**МРХПГ:** негативна динаміка відсутня.

Отже, інструментальні ознаки також сприятливі (насамперед зменшення фіброзу печінки).

**Рекомендації:** продовжити прийом підтримуючої дози преднізолону (5 мг на добу), азатиоприн (100 мг на добу), месалазин (2 г на добу), постійний прийом урсодезоксихолевої кислоти (750 мг на добу); динамічне спостереження.

### Обговорення цього клінічного випадку

Аналізуючи наведений клінічний випадок, слід зауважити, що нерідко виразковий коліт дебютує одразу зі значною клініко-лабораторною та ендоскопічною активністю. На жаль, пацієнти не завжди одразу звертаються по медичну допомогу. Важливо усвідомлювати, що наявність діареї, виділення крові з калом, симптоми інтоксикації — це ознаки, які потребують швидкого звернення до лікаря, встановлення діагнозу та відповідного лікування хворого.

У частини хворих із ЗЗК може спостерігатися ураження гепатобіліарної зони, насамперед у вигляді ПСХ, яке проявляється розвитком холестатичного (підвищення лужної фосфатази та ГГТ) та цитолітичного (підвищення АЛТ та АСТ) синдромів. Окрім лабораторних даних, зміни позапечінкових жовчних проток можна виявити при МРХПГ. Стосовно клінічних даних може спостерігатися шкірний свербіж, проте він може бути відсутнім, особливо на ранніх стадіях. Можливі інші ураження печінки (насамперед автоімунні).

Практичному лікарю важливо не пропускати ПСХ та інші гепатобіліарні ураження при ЗЗК. Нерідко так буває, що всю увагу лікар спрямовує на подолання кишкових симптомів, оскільки саме на них скаржаться пацієнти. І гепатобіліарні ураження, що є безсимптомними або малосимптомними, залишаються в тіні кишкової симптоматики і можуть бути поза увагою лікаря. Тому регулярна оцінка печінкових проб (насамперед показників холестази та цитолізу) має бути обов'язковою у веденні всіх хворих із ЗЗК. У разі підозри на ПСХ важливо оцінити біліарну протокову систему за допомогою МРХПГ. При підтвердженні ПСХ або інших холестатичних порушень обов'язковим є доповнення терапії ЗЗК включенням постійного прийому урсодезоксихолевої кислоти [6].

### Клінічний випадок 2

**Вступ.** Давньогрецький філософ Демокрит писав: «Подібно до того, як існує хвороба тіла, існує й хвороба способу життя». Цей вислів, безумовно, можна віднести й до синдрому подразненої кишки (СПК), який є одним із відносно безпечних для життя захворювань кишечника. Маючи тривалий хронічний перебіг, СПК погіршує якість життя. На цю патологію страждає 10–15 % дорослої популяції. У розвитку СПК значну роль відіграє порушення взаємозв'язку «кишечник — головний мозок» [7].

За Римськими критеріями IV, діагноз «синдром подразненої кишки» ймовірний за наявності абдомінального болю (не менше ніж 1 раз на тиждень), який асоціюється з двома або більше критеріями: зв'язок з дефекацією, зі зміною частоти випорожнень або зміною консистенції калу.

Розподіл СПК на підгрупи ґрунтується на консистенції випорожнень: із запором, діареєю, змішані, некласифіковані. Тактика ведення цієї категорії хворих базується на Римських критеріях IV та клінічних рекомендаціях Української гастроентерологічної асоціації.

При веденні хворих із СПК дуже важливо провести детальну диференційну діагностику з метою виключення органічної патології кишечника. Діагностичний алгоритм для хворих з ймовірним СПК включає повне обстеження з метою виключення більш тяжкої органічної патології [8].

Лікування багато в чому залежить від форми СПК і має на меті корекцію основних клінічних проявів. Проте важливим є вплив і на ключові патогенетичні фактори формування СПК — корекція моторних порушень кишечника, зменшення вісцеральної гіперчутливості, корекція кишкової мікрофлори, послаблення психоемоційних проявів у разі їх наявності [9]. Ведення хворих з цією патологією може потребувати сумісних зусиль гастроентерологів і психотерапевтів, хоча слід зазначити, що у багатьох хворих на СПК відсутні або мінімальні тривожні та депресивні симптоми. Дослідження останніх десятиліть довели, що в патогенезі СПК далеко не завжди присутні психосоматичні розлади [10].

Наведемо клінічний приклад. Хвора С., 32 роки, мешканка Миколаївської області, домогосподарка.

**Скарги:** на біль навколо пупка і по ходу кишечника, пов'язаний з дефекацією, здуття живота, відчуття тяжкості у правому підребер'ї, гіркоту в роті, порушення випорожнення у вигляді чергування запорів і поносів; кал без домішок крові та слизу, загальна слабкість, тривожність.

**Анамнез:** хворіє з червня 2022 року, коли з'явився біль у животі спастичного характеру, здуття і буркотіння. Приймала антибіотики з приводу гінекологічної патології (аднексит). Виявлено дисбіоз кишечника, з приводу чого користувалася пробіотиками. Звернулася до Інституту гастроентерології в листопаді 2022 року.

**Об'єктивно.** Загальний стан задовільний. Зріст 170 см, вага 57,5 кг, ІМТ 19,9 кг/м<sup>2</sup>. Емоційно лабільна, фіксована на своїх відчуттях. Астенічна. Шкіра звичайного кольору. Тони серця гучні, ритмічні. АТ 120/70 мм рт.ст. Пульс 78 уд. за 1 хв. Язик вологий. Живіт помірно болісний при пальпації навколо пупка, у правому підребер'ї. Печінка і селезінка не пальпуються.

При аналізі клінічних ознак більше даних щодо наявності у хворої синдрому подразненого кишечника. Хвороба відповідає Римським критеріям IV щодо СПК: основний симптом — біль у кишечнику, біль пов'язаний з дефекацією, відзначаються порушення дефекації, симптоми тривають понад пів року. За наявними на цьому етапі даними немає симптомів тривоги стосовно органічного ураження кишечника. На користь СПК також свідчать астеноневротичні прояви, хоча слід зазначити, що їх наявність не є обов'язковою при СПК.



Проте хвора потребує проведення дообстеження, для початку — лабораторного.

*Загальний і біохімічний аналізи крові, електроліти, коагулограма:* без патології.

*Аналіз сечі* в межах норми.

*Копроцитограма:* неперетравлена рослинна клітковина — багато, лейкоцити та еритроцити не виявлено.

*Мікрофлора калу:* підвищення рівня ентерококів, зниження біфідо- і лактофлори.

Загалом лабораторні дані сприятливі. Немає ознак запального процесу в кишечнику, нормальний гемоглобін крові, відзначаються дисбіотичні прояви, що також є частим при СПК. Отже, за лабораторними ознаками не помітно симптомів тривоги, і поки найбільш ймовірним діагнозом виглядає СПК. Проте у хворі спостерігається значна фіксація на клінічних проявах, тривожність за свій стан. З огляду на це, а також на побажання хворої було призначено колоноскопію й інші інструментальні дослідження.

*Колоноскопія:* органічної патології слизової товстої та термінального відділу тонкої кишки не виявлено.

*ЕГДС:* еритематозна гастропатія (антральний відділ), дуоденально-гастральний рефлюкс, уреазний тест негативний.

*УЗД:* ознаки застійних явищ у жовчному міхурі.

Інструментальне дообстеження підтвердило діагноз СПК, ознак органічних захворювань кишечника не виявлено. Проте для уточнення причин наявних у хворі симптомів було вирішено виконати водневий дихальний тест — метод оснований на визначенні концентрації водню в повітрі, що видихається. Цей водень є продуктом метаболізму бактеріальних анаеробів, що живуть у кишечнику. Його концентрація дозволяє оцінити рівень активності анаеробних бактерій у кишечнику, тобто наявність синдрому надмірного бактеріального росту.

*Водневий дихальний тест:* У хворі виявлено синдром надмірного бактеріального росту в тонкій кишці (рис. 5).

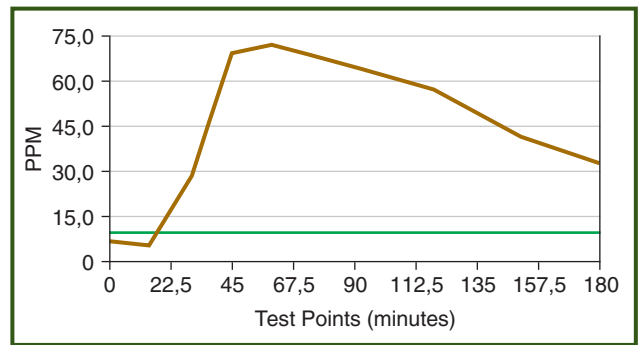
Отже, наявність функціональних порушень моторики кишечника у хворі комбінується з явищами синдрому надмірного бактеріального росту в тонкій кишці. З огляду на астеноневротичні явища хворій призначено огляд психотерапевта та уточнюючу precise-діагностику (методику оцінки резервних можливостей організму, стану серцево-судинної та нервової систем).

*Precise-діагностика* — порушення адаптації, недостатня стресостійкість, гіперсимпатикотонія на тлі недостатнього функціонального резерву організму.

*Огляд психотерапевта.* Проведено сеанс когнітивної поведінкової психотерапії. Рекомендовано додавання в лікування антидепресанта.

*Сформульовано клінічний діагноз:* синдром подразненої кишки, змішаний тип, на фоні синдрому надлишкового бактеріального росту та дисбіозу кишечника. Хронічний гастрит, не асоційований з *Helicobacter pylori*, фаза загострення. Дискінезія жовчовивідних шляхів за гіпомоторним типом.

*Лікування:* рифаксимін, пробіотики (моно- і комбіновані), панкреоферментні препарати, інгібітори протонної помпи, урсодезоксихолева кислота.



**Рисунок 5 — Хвора С. Водневий дихальний тест: ознаки синдрому надмірного бактеріального росту в тонкій кишці**

Продовжувався абдомінальний біль спастичного характеру, інші симптоми зменшилися несуттєво. До лікування вирішено додати спазмолітик (мебеверин).

На другий день терапії самопочуття поліпшилося; зменшився біль у животі, здуття, буркотіння, зникла гіркота у роті.

*Рекомендації:* дієта з обмеженням оліго-, ді- та моносахаридів, поліолів (FODMAP), молочних продуктів; помірна фізична активність у різноманітних формах, загальнозміцнювальні процедури; спазмолітик (мебеверин), урсодезоксихолева кислота, пробіотики, ферментні препарати (за потреби), полівітамінні та мінеральні комплекси; корекція психоемоційних порушень; санаторно-курортне лікування.

### Обговорення цього клінічного випадку

Аналізуючи наведений клінічний випадок, необхідно сказати, що у веденні хворих на СПК варто спрямовувати лікувальні заходи не лише на подолання ключових симптомів захворювання. Для більш ефективного лікування бажано націлювати його за можливості також на корекцію патогенетичних факторів розвитку СПК.

Одним з ключових патогенетичних факторів розвитку СПК є спастична дискінезія кишечника. Причому слід зауважити, що спастична дискінезія відіграє ключову роль практично для кожного з основних симптомів СПК. Зрозуміло, що спазми кишечника обумовлюють больовий синдром при СПК. Спастична дискінезія може спровокувати прискорення моторики кишечника, а отже, бути причиною діарейного синдрому при СПК. Спазми лівих відділів кишечника, насамперед сигмоподібної кишки, можуть спровокувати запор, нерідко з копростазом. Спастична дискінезія підвищує внутрішньопросвітний тиск, що спричиняє метеоризм, відчуття розпирання в кишечнику.

Але на щастя, саме цей патогенетичний фактор неважко скоригувати. Для цього слід застосовувати спазмолітичні засоби. Перевага віддається так званим селективним кишковим спазмолітикам, які переважно діють на кишечник та не впливають на інші системи, — мебеверину, отилонію, альверину тощо. Застосування цих засобів може бути курсовим, а також у режимі «за потреби». Використання спазмолітиків при СПК дає симптоматичний та патогенетичний результат. Отже, практикуючим лікарям слід враховувати важливість спазмолітичної терапії при веденні хворих на СПК.

### Клінічний випадок 3

**Вступ.** До лікаря найчастіше хворі звертаються зі скаргами на біль. Причиною абдомінального болювого синдрому можуть бути різні захворювання. Серед них — дивертикулярна хвороба кишечника. Ця патологія зустрічається частіше у людей віком старше за 65 років, переважно чоловічої статі, хоча, звичайно, може бути наявною і в молодому віці. Вирізняють вроджені випинання всіх шарів кишкової стінки (істинні) та придбані — грижоподібні випинання слизової оболонки крізь м'язовий каркас за межі контурів стінки кишки. За локалізацією дивертикули частіше зустрічаються в сигмоподібній та лівій половині ободової кишки [11].

Близько 80–85 % осіб з дивертикульозом мають безсимптомний перебіг захворювання. У них дивертикули виявляються випадково при обстеженні. Лише у 10–15 % розвивається симптоматична картина дивертикулярної хвороби [12]. Спостерігається це, як правило, при розвитку запалення дивертикулу — дивертикуліту. При дивертикуліті з'являється больовий синдром у локалізації дивертикулу, може підніматися температура тіла, може спостерігатися лейкоцитоз в аналізі крові. Своєчасна діагностика і адекватне лікування дивертикулярної хвороби сприяють зменшенню больового синдрому та запобіганню подальшим ускладненням (перфорації, абсцесу або кровотечі).

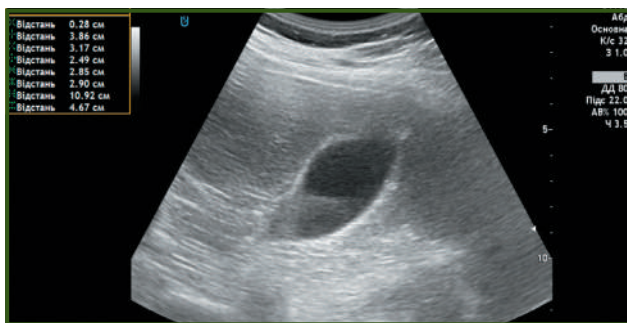
У лікуванні дивертикулярної хвороби кишечника важливо не допускати розвитку дивертикуліту. Насамперед слід уникати запорів, вчасно призначати препарати, що пом'якшують калові маси. Нерідко слід використовувати спазмолітики. Для короточасного ослаблення вісцерального болю до та після ендоскопічного обстеження кишечника можна рекомендувати системний спазмолітик з анальгезуючою дією.

**Наведемо приклад** особливостей перебігу цієї патології у хворого Ц., 73 років, мешканця міста Дніпра, пенсіонера.

**Скарги.** Біль у підребер'ях, нижній половині живота, більше зліва, здуття, підвищення температури до 37,5 °С, гіркота в роті; погіршення відходження газів.

**Анамнез.** Страждає на запори понад 20 років. Регулярно не лікувався. Приймав проносні, інколи ставив очисні клізми. Самопочуття погіршилося гостро 3 березня 2022 року.

**Об'єктивно.** Зріст 180 см, вага 126 кг (індекс маси тіла 38,9 кг/м<sup>2</sup>). Гіперстенік. Шкіра звичайного кольору.



**Рисунок 6 — Хворий Ц. УЗД: ознаки гепатомегалії, дифузних змін печінки, хронічного холециститу, сладжу в жовчному міхурі**

Тони серця приглушені, ритмічні. Живіт трохи напружений, болісний при пальпації в нижніх ділянках, більше зліва. Печінка на 2–3 см нижче від реберної дуги.

З огляду на вік хворого та клінічні прояви (насамперед лихоманку) можна виключити синдром подразненого кишечника. Враховуючи біль у лівій здухвинній ділянці та запор, можна запідозрити у хворого дивертикулярну хворобу кишечника. Проте характер симптомів (біль, запор, підвищення температури, погіршення відходження газів) не дозволяє виключити інші органічні захворювання кишечника — онкологічну патологію, хворобу Крона, ішемічний коліт. Звичайно, для встановлення діагнозу необхідне дообстеження.

**Загальний аналіз крові** — незначний лейкоцитоз.

**Біохімічний аналіз крові, коагулограма, електроліти:** у межах нормальних показників.

**Копроцитограма:** реакція на приховану кров негативна, еритроцити 0–10 в полі зору.

**Мікрофлора калу:** підвищення *Proteus vulgaris*, зниження біфідо- і лактофлори.

Лабораторні показники не уточнили діагноз. Є певні лабораторні відхилення, але вони неспецифічні. З огляду на суттєвий біль, погане відходження газів призначено консультацію хірурга.

**Огляд хірурга.** Симптомів подразнення очеревини, гострої хірургічної патології не виявлено. Для зменшення болю під час обстеження рекомендовано системний спазмолітик з анестезуючою і короткотривалою дією.

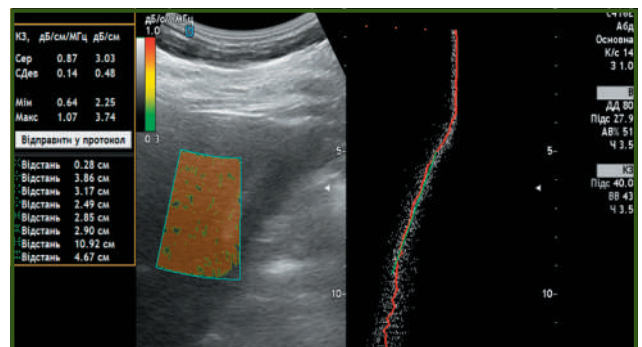
За характером клінічних ознак можливою є наявність у хворого дивертикулярної хвороби кишечника. Враховуючи значний біль та підвищення температури, не можна виключити ускладнення — дивертикуліт. При наявності ускладнень дивертикулярної хвороби необхідно обережно вирішувати питання щодо виконання ендоскопічних і рентгенологічних обстежень кишечника [13].

**ЕГДС:** гастропатія (антральний відділ), уреазний тест негативний.

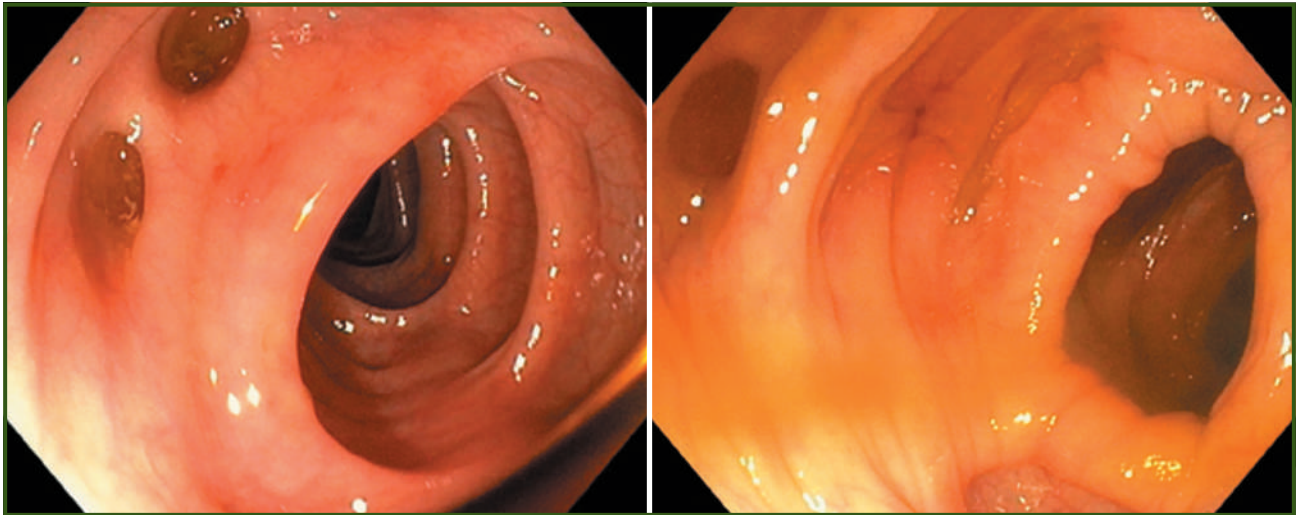
**УЗД:** ознаки гепатомегалії, дифузних змін печінки, хронічного холециститу, сладжу, хронічного панкреатиту (рис. 6).

**Зсувнохвильова еластометрія:** дані LSM відповідають ступеню фіброзу F0.

**Стеатометрія:** дані CAP відповідають ступеню стеатозу S3 (рис. 7).



**Рисунок 7 — Хворий Ц. Стеатометрія: дані CAP відповідають ступеню стеатозу S3**



**Рисунок 8 — Хворий Ц. Сигмоскопія: ознаки коліту, дивертикули в сигмоподібній кишці**

За цими даними підтверджується ймовірність дивертикулярної хвороби з дивертикулітом. Також встановлено наявність неалкогольної жирової хвороби печінки (у 2023 р. рекомендована їй нова назва — метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки). Для виключення ускладнень дивертикуліту вирішено спочатку зробити КТ органів черевної порожнини і малого таза з контрастуванням, а надалі, за відсутності ускладнень, колоноскопію (сигмоскопію).

*КТ органів черевної порожнини і малого таза з контрастуванням:* нерівномірне потовщення стінок сигмоподібної кишки, ригідність форми і просвіту; дивертикульоз кишечника, ускладнений запаленням.

*Сигмоскопія:* ознаки коліту, наявність у сигмоподібній кишці дивертикулів, один із яких із запаленням (рис. 8).

За результатами отриманих даних сформульовано *клінічний діагноз:* дивертикулярна хвороба кишечника, ускладнена дивертикулітом. Дисбіоз кишечника. Неалкогольна жирова хвороба печінки: стеатоз печінки (з фіброзом F0 та стеатозом S3) на фоні ожиріння 2 ст. Хронічний безкам'яний холецистит з біліарним сладжем. Хронічний панкреатит.

*Лікування:* месалазин (3 г на добу), метронідазол (100 мл внутрішньовенно двічі на добу 7 днів, потім 500 мг 2 р/д перорально 7 днів), антибіотик (левофлоксацин 500 мг 1 р/д 7 днів), моно- і полікомпонентні пробіотики, проносні (макрогіль), спазмолітик (мебеверин), адеметіонін, урсодезоксихолева кислота (з урахуванням сладжу в жовчному міхурі).

При контрольному огляді після лікування поліпшилося загальне самопочуття, біль у животі та здуття зменшилися, випорожнення стали більш регулярними, кал без домішок крові. *Лабораторні показники* без особливостей. *УЗД:* ознаки гепатомегалії, сладж у міхурі відсутній. *Іригоскопія:* ознаки дивертикульозу кишечника.

Хворому надано *рекомендації:* ретельно стежити за випорожненнями, уникати твердого запорного випорожнення, у разі потреби приймати проносні засоби, спазмолітики.

### Обговорення цього клінічного випадку

Аналізуючи наведений клінічний випадок, слід наголосити, що дивертикулярна хвороба кишечника є досить поширеною патологією. Як правило, за наявності лише дивертикульозу кишечника симптоми відсутні або невиражені, неспецифічні. Проте при виникненні запалення дивертикулу — дивертикуліту — симптоми найчастіше присутні. І можуть бути дуже помітні — досить значний больовий синдром, інтоксикаційний синдром з наявністю лихоманки тощо.

Отже, практичному лікарю необхідно насамперед не пропускати наявності дивертикуліту, вчасно його діагностувати та лікувати, зокрема, із застосуванням спазмолітиків, протизапальних засобів (месалазин та інші), антибіотиків [14]. Але ще важливішими для успішного ведення хворого з дивертикулярною хворобою кишечника є профілактичні заходи з метою недопущення дивертикуліту. Для цього слід не допускати запорів, формування щільних калових мас, які здатні закупорювати дивертикули з формуванням дивертикуліту. Отже, слід пацієнта налаштувати на спостереження за випорожненнями. Для пом'якшення калових мас необхідно в раціоні збільшити овочі та фрукти (у комбінації з вживанням рідини одразу після їх вживання), кисломолочні продукти, рослинні олії. За потреби бажано додавати проносні засоби, які не викликають звикання, — лактулозу, макрогіль, псиліум. Для успішного ведення хворих з дивертикулярною хворобою важливо навчити пацієнта базових заходів, що здатні профілакувати розвиток дивертикуліту кишечника.

### Висновок

Таким чином, аналіз наведених клінічних випадків з різними нозологічними формами захворювань кишечника показує важливість своєчасної діагностики, диференційної діагностики та призначення комплексного лікування хворим, не забуваючи також про певні профілактичні заходи. Практичним лікарям слід пам'ятати та враховувати певні деталі в діагностичному та лікувальному процесі у менеджменті хворих з кишковою патологією, на які у цій статті звернена увага.



Як відомо, у медицини три завдання: запобігати, оберігати й лікувати. Спільні зусилля щодо наукових розробок, фармацевтичних інновацій і клінічного досвіду сприяють удосконаленню діагностики та лікування, поліпшенню якості життя хворих.

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

**Внесок авторів.** Степанов Ю.М. — концепція дослідження; Довганюк І.Е. — дизайн дослідження; Будзак І.Я. — написання й корегування статті, резюме, рисунки, підбір літературних джерел; Шевцова З.І. — участь у лікуванні пацієнта.

## Список літератури

1. Степанов Ю.М. Хвороби органів травлення — актуальна проблема клінічної медицини / Ю.М. Степанов, І.Ю. Скірда, О.П. Петішко. *Гастроентерологія*. 2019. Т. 53. № 1. С. 1-6.
2. Гузій О.В. Запальні та функціональні захворювання кишечника: практичний досвід / О.В. Гузій. *Український медичний часопис*. 2019, 17 грудня.
3. Стойкевич М.В. Вікові особливості стану печінки у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника за даними стеатометрії та зсувнохвильової еластометрії / М.В. Стойкевич, І.С. Коненко, Н.В. Недзвецька. *Гастроентерологія*. 2018. Т. 52. № 2. С. 77-82.
4. Хімюн Л.В. Неспецифічний виразковий коліт у практиці сімейного лікаря / Л.В. Хімюн, С.В. Данилюк, Н.В. Кіча, Т.М. Будько. *Семейная медицина*. 2018. № 5. С. 5-9.
5. Степанов Ю.М. Особливості дисбіотичних змін товстого кишечника та показників коротколанцюгових жирних кислот у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями кишечника

залежно від нутритивного статусу / Ю.М. Степанов, М.В. Тітова. *Український медичний часопис*. 2021. № 4. С. 47-51.

6. Полякова Д.С. Урсодезоксихолева кислота як гепатотропний засіб з одним із найширших спектрів дії / Д.С. Полякова. *Український медичний часопис*. 2023, 30 червня.

7. Біловол О.М. Лікарські засоби, що знижують моторику шлунково-кишкового тракту / О.М. Біловол, І.І. Князькова. *Ліки України*. 2021. № 4. С. 13-20.

8. Скрипник І.М. Синдром подразненого кишечника: системний підхід до вирішення проблеми / І.М. Скрипник. *Здоров'я України. Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія*. 2023. № 2 (68).

9. Синдром подразненого кишечника: причини розвитку, діагностика, лікування: навчальний посібник / Ю.М. Степанов, І.Я. Будзак; Укр. центр наук.-мед. інформації та патент.-ліценз. роботи. Київ: Видавець Заславський О.Ю., 2017. 113 с.

10. Gershon M.D. Review article: serotonin receptors and transporters — roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Nov. 20. Suppl 7. 3-14. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02180.x.

11. Осадчий О.І. Дивертикулярна хвороба товстої кишки: лікування ускладнень / О.І. Осадчий. *Український медичний часопис*. 2019, 5 серпня.

12. Хиць А.Р. Дивертикулярна хвороба: рекомендації NICE 2019) / А.Р. Хиць. *Український медичний часопис*. 2020, 20 лютого.

13. Mali J., Mentula P., Leppäniemi A. et al. Determinants of treatment and outcomes of diverticular abscesses. *World J Emerg Surg*. 2019. 14. 31. <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0250-5/>

14. Стасенко Т. Нові можливості діагностики та лікування патології кишечника / Т. Стасенко. *Український медичний часопис*. 2017, 26 грудня.

Отримано/Received 07.02.2024

Рецензовано/Revised 18.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 29.02.2024 ■

### 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; Scopus: w55616046200; <https://orcid.org/0000-0002-6721-2468>

I.Y. Budzak, Associate Professor at the Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine, Postgraduate faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: igor.budzak@outlook.com; phone: +380 (67) 723-88-68; <https://orcid.org/0000-0001-5370-8414>

Z.I. Shevtsova, 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: v\_gaponov@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0008-5708-2330>

I.E. Dovganyuk, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Therapeutic Disciplines and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: ckt-vnm@ukr.net; Scopus: 57202282544; <https://orcid.org/0000-0002-1305-795X>

**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.** Stepanov Yu.M. — research concept; Dovganyuk I.E. — research design; Budzak I.Y. — writing and correcting the article, summary, drawings, selection of literary sources; Shevtsova Z.I. — participation in the patient's treatment.

Yu.M. Stepanov<sup>1</sup>, I.Y. Budzak<sup>2</sup>, Z.I. Shevtsova<sup>1</sup>, I.E. Dovganyuk<sup>3</sup>

<sup>1</sup> State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup> Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

<sup>3</sup> National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

## Modern management of patients with intestinal diseases. Analysis of clinical cases

**Abstract.** The article presents the clinical experience of treating patients with various intestinal diseases in combination with other pathologies. Three cases of management of patients with different nosological forms of intestinal diseases are given: ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, diverticular disease. Features of the course of

diseases, an examination algorithm using modern innovative technologies and comprehensive treatment are presented. This contributed to positive dynamics and improvement of the quality of life of patients.

**Keywords:** ulcerative colitis; irritable bowel syndrome; diverticular disease; examination algorithm; treatment measures

УДК 616.36:616.13:616.24-008.4]-036

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.1.2024.590>

Чуклін С.М.<sup>1</sup>, Чуклін С.С.<sup>1</sup>, Посівнич М.М.<sup>2</sup>, Кристопчук С.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

<sup>2</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

## Патофізіологічні основи гепатопульмонального синдрому

**Резюме.** Зміни кровообігу зі збільшенням кровотоку та порушенням балансу між вазодилатацією/вазоконстрикцією є невід'ємним наслідком цирозу печінки та портальної гіпертензії і можуть впливати на легеневий кровообіг з розвитком судинних розладів, з яких гепатопульмональний синдром (ГПС) є найпоширенішим. ГПС є серйозним легеневим ускладненням прогресуючої хвороби печінки, що призводить до несприятливого клінічного прогнозу. У патогенезі ГПС важливими є зниження судинного тону, моноцитарна інфільтрація легеневих судин, утворення внутрішньолегеневих артеріовенозних шунтів, дисфункція альвеолярних клітин II типу, деструкція ендотеліального глікокаліксу. Аномалії в легеновому капілярному руслі призводять до гіпоксемії, яка спричинена порушенням співвідношення вентиляція/перфузія, розладами дифузії, розвитком артеріовенозних анастомозів. Інфільтрація легеневого судинного русла моноцитами є одним із ключових факторів ГПС. Цій міграції сприяє переміщення бактерій з кишкової мікробіоти в портальний кровотік зі збільшенням експресії прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6), які призводять до активації моноцитів. Моноцити, розташовані в легеновому колі кровообігу, сприятимуть розширенню судин через активацію індукцибельної синтази оксиду азоту і, таким чином, збільшенню продукції NO. Це також пов'язано з ендотеліальною дисфункцією внаслідок зниження печінкової секреції VMP9 і підвищення ендотеліну-1, ендотеліальної гіперекспресії рецепторів V ендотеліну і збільшення ендотеліальної продукції NO. У проліферації легеневих капілярів значну участь беруть проангіогенні фактори, як-от судинний ендотеліальний фактор росту, тромбоцитарний фактор росту, плацентарний фактор росту. Циркуляція ФНП- $\alpha$ , жовчних кислот і моноцитарна інфільтрація в легеновому кровообігу призводять до посилення апоптозу альвеолярних клітин 2 типу та зниження синтезу сурфактанту. Хронічне запалення при ГПС порушує безперервність шару ендотеліального глікокаліксу. У цій статті наведено огляд поточних знань щодо патогенезу ГПС, підсумовано багато особливостей захворювання на підставі оцінювання літературних джерел з бази даних MedLine на платформі PubMed.

**Ключові слова:** гепатопульмональний синдром; внутрішньолегенева судинна дилатація; моноцити; ангіогенез; ендотеліальний глікокалікс; огляд

### Вступ

Гепатопульмональний синдром (ГПС) є серйозним легеневим ускладненням прогресуючої хвороби печінки, що призводить до несприятливого клінічного прогнозу, значно підвищує смертність і погіршує якість життя. Він найчастіше виникає у пацієнтів із цирозом печінки та портальною гіпертензією (ПГ), але також може виникнути у пацієнтів із гострим або хронічним запальним захворюванням печінки, синдромом Budd-Chiari та низкою судинних аномалій,

що характеризуються зміною кровотоку між печінкою та легенями, наприклад кавопульмональні шунти та мальформація Abernethy.

В основі ГПС лежать складні механізми. Основним є наявність дисбалансу між судинозвужувальними та судинорозширювальними молекулами, наслідком якого є виникнення гіпердинамічної циркуляції [1]. Цьому також сприяє наявність ендотеліальної дисфункції [2]. Точний патофізіологічний зв'язок між дисфункцією печінки, ПГ і ГПС не був повністю встановлений, і біль-

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Чуклін Сергій Миколайович, доктор медичних наук, професор, кафедра хірургії, Медичний центр Святої Параскеви, вул. Софії Яблонської, 7, м. Львів, 79019, Україна; e-mail: chooklin\_serge@hotmail.com; тел.: +380 (50) 989-25-59

For correspondence: Serge M. Chooklin, MD, PhD, Professor, Department of Surgery, Saint Paraskeva Medical Center, Sophia Yablonska st., 7, Lviv, 79019, Ukraine; e-mail: chooklin\_serge@hotmail.com; phone: +380 (50) 989-25-59

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

шість наших уявлень про патофізіологію ГПС базується на дослідженнях і експериментах на тваринах [3]. В експериментальних моделях складна взаємодія між легневими ендотеліальними клітинами, моноцитами та респіраторним епітелієм, який виробляє хемокіни, цитокіни та ангіогенні фактори росту, викликає зміни в альвеолярному мікроциркуляторному руслі, що призводить до порушення оксигенації [2].

Протягом останніх двох десятиліть низку моделей на гризунах було протестовано на здатність відтворювати аномалії легневих судин і газообміну при ГПС людини, зокрема цироз печінки після перев'язування загальної жовчної протоки (CBDL — common bile duct ligation), тіоацетамідний цироз (ТАА — thioacetamide) та ізолювана портальна гіпертензія, індукована частковим лігуванням ворітної вени (PPVL — partial portal vein ligation). З цих моделей у щурів CBDL унікальна тим, що імітує фізіологічні особливості людського ГПС, і є найвивченішою [4]. Нещодавня характеристика CBDL у миші як моделі ГПС, яка показує невелику різницю в часі розвитку ураження печінки та ГПС порівняно з щурами, значно збільшує потенціал для вивчення патогенезу ГПС [5]. Під час CBDL загальна жовчна протока перев'язується, що призводить до обструктивного холестазу, проліферації жовчних проток, запалення печінки та перипортального фіброзу. Протягом 1 тижня після процедури підвищується портальний тиск і розвивається гіпердинамічна циркуляція [6] з наступним відкриттям артеріовенозних шунтів та розширенням градієнта  $P(A-a)O_2$ . Гіпоксемія з часом посилюється. Внутрішньолегеневе шунтування та ГПС розвиваються на 2-му тижні, коли в печінці наявний фіброз, який погіршується до стану цирозу [5]. Цироз печінки розвивається протягом 4 тижнів у щурів і 6 — у мишей [5]. Подібно до ситуації з людьми [7], для розвитку експериментального ГПС не потрібна наявність прогресуючого цирозу. Інші експериментальні моделі, включно з PPVL, яка викликає портальну гіпертензію та гіпердинамічний

стан без ураження печінки, та небіліарні моделі ураження печінки, спричинені тіоацетамідом та чотирихлористим вуглецем, не призводять до легневих змін ГПС і використовуються як контроль [2, 8].

Моделі на тваринах і невеликі дослідження на людях показують, що п'ять процесів є важливими в патогенезі ГПС [2, 4, 9] (рис. 1): 1) зниження судинного тонуусу через підвищення вмісту оксиду азоту (NO) та ендотелін-1-індуковану ендотеліальну дисфункцію; 2) моноцитарна інфільтрація легневої судинної сітки, можливо, внаслідок збільшення бактеріальної транслокації з кишківника; 3) утворення внутрішньолегеневого артеріовенозного шунта шляхом ремоделювання судин і ангіогенезу; 4) недостатня здатність вентиляції та дифузії через дисфункцію альвеолярних клітин II типу; 5) деструкція ендотеліального глікокаліксу.

### Аномальна оксигенація при ГПС

З фізіологічної точки зору, аномальна оксигенація при ГПС є результатом трьох різних механізмів [10]. По-перше, і найважливіше, розширення легневих капілярів забезпечує швидке проходження змішаної венозної крові в легеневі вени, що призводить до невідповідності вентиляції та перфузії. По-друге, плевральні та легеневі артеріовенозні з'єднання призводять до прямого шунтування справа наліво. Нарешті дифузійна здатність кисню знижується через збільшення відстані дифузії в розширених капілярах та/або потовщення їх стінок при тривалому захворюванні. Хоча також повідомлялося про незначний вплив портопультмональних венозних анастомозів на артеріальну оксигенацію при ГПС [11].

Вазодилатація та артеріовенозні шунти разом із гіпердинамічною циркуляцією характеризують ГПС та спричиняють неадекватну оксигенацію еритроцитів внаслідок надто швидкої міграції в легневих капілярах або навіть уникнення проходження через них [11]. Діаметр розширених судин при ГПС може варіюватися від

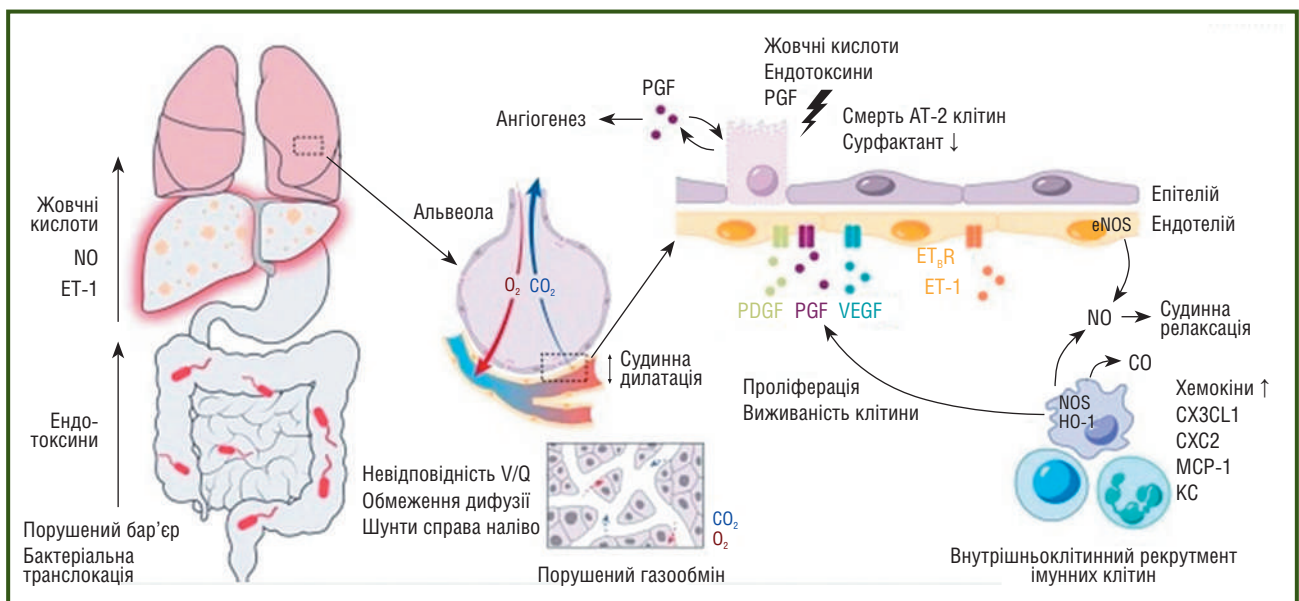


Рисунок 1 — Взаємодія між печінкою, кишечником і легнями при розвитку ГПС [4]



15 до 100 мкм, а в деяких випадках до 500 мкм, тоді як зазвичай він коливається від 8 до 15 мкм [12]. Розширення прекапілярних і капілярних судин у поєднанні зі зниженим або відсутнім тонусом легеневої судинної системи призводить до посилення легеневого кровотоку, який також посилюється гіпердинамічним кровообігом при захворюваннях печінки. Таким чином, відбувається надмірна перфузія альвеолярного капілярного русла в поєднанні зі зменшенням часу проходження еритроцитів, тоді як вентиляція залишається незмінною. У результаті надмірна кількість крові проходить через легеневе коло кровообігу без завершення газообміну, що призводить до збільшення альвеолярного артеріального градієнта та артеріальної гіпоксемії [13]. Молекули кисню повинні подолати більшу відстань за менший час, щоб досягти еритроцитів у центрі легневих капілярів через судинну дилатацію [14], водночас спостерігається збільшення товщини стінки легневих капілярів [12]. Ця зміна в дифузії кисню сприяє порушенню оксигенації і може бути пов'язана з аномальними значеннями дифузійної здатності монооксиду вуглецю, що спостерігається у цих пацієнтів [15].

### Зниження судинного тону

Ключовою особливістю ГПС є розвиток внутрішньолегеневої судинної дилатації (ВЛСД). Внутрішньолегеновій капілярній вазодилатації, наслідком якої є невідповідність вентиляції та перфузії і порушення артеріальної оксигенації, сприяє зниженій або відсутній тонус легеневої судинної мережі; це призводить до збільшення легеневого кровотоку [16]. При цьому дисбаланс між вазодилатаційними та вазоконстрикторними силами є істотним. Вивільнення потужного вазоконстриктора ендотеліну-1 (ЕТ-1) з холангіоцитів активує легеневу ендотеліальну NO-синтазу (eNOS), що призводить до опосередкованої NO вазодилатації через стимуляцію рецепторів В ендотеліну у легенях [17, 18]. Збільшення легеневої продукції NO є результатом як підвищеної активності eNOS, що виробляється ендотелієм легневих мікросудин [19], так і індукованої NO-синтази (iNOS), яка продукується моноцитами, що інфільтрують легені. Експериментальна NO-залежна вазодилатація підтверджується клінічними дослідженнями, які показують збільшення NO у видихуваному повітрі пацієнтів із цирозом печінки [20]. NO дифундує через мембрану клітин гладких м'язів судин і активує сигнальний шлях гуанілатциклази/циклічного гуанозинмонофосфату, що призводить до розслаблення судин. У зв'язку із цим внутрішньовенне введення метиленового синього, який блокує стимуляцію гуанілатциклази NO, використовувалося для лікування тяжкої посттрансплантаційної гіпоксемії у пацієнтів з ГПС [21].

Рівні печінкового та плазматичного ЕТ-1 підвищуються, починаючи з 1 тижня після CBDL при експериментальному ГПС, з наступним (2 тиждів) підвищенням активності легеневої мікросудинної eNOS, розвитком ВЛСД та початком ГПС [22]. ЕТ-1 класично діє як потужний вазоконстриктор, зокрема у портальній системі кровообігу, де він збільшує синусоїдальний і пресину-

соїдальний опір. Парадоксально, але циркулюючий ЕТ-1 спеціально сприяє вазодилатації в легеневому кровообігу шурів CBDL. Цей диференційований ефект ЕТ-1 залежить від експресії та зв'язування з його рецепторами. Рецептори А (ETA) і В (ETB) ендотеліну, які експресуються клітинами гладких м'язів судин, опосередковують вазоконстрикцію, тоді як рецептор ETB на ендотеліальних клітинах посилює регуляцію eNOS і NO, сприяючи розслабленню судин [22]. CBDL призводить до специфічної активації ендотеліального рецептора ETB, що, як вважається, викликано підвищеним легневим зсувним стресом, спричиненим збільшенням кровотоку під час розвитку гіпердинамічного стану кровообігу [23]. Селективне інгібування рецептора ETB поліпшує експериментальний ГПС і підтверджує центральну роль шляху ЕТ-1/ЕТВ/eNOS/NO у модуляції вазодилатації [24]. За нормальних обставин ендотеліальні та зірчасті клітини є основними типами клітин печінки, які, як відомо, продукують ЕТ-1 [17]. У моделі CBDL основне збільшення печінкового ЕТ-1 відбувається внаслідок проліферації холангіоцитів і призводить до вибіркового підвищення рівня циркулюючого ЕТ-1 [17]. Підвищена циркуляція ЕТ-1 потім стимулює активацію рецептора ETB [17]. На підставі цих спостережень блокада рецептора ETB може мати потенційну терапевтичну користь при ГПС [25].

Другим чинником вироблення NO після CBDL є iNOS. Численні дослідження виявили підвищення рівня iNOS у легенях, починаючи з третього тижня після CBDL, що виробляється легневими внутрішньосудинними моноцитами, які проникають у легеневі судини саме після CBDL [26].

Секреція печінкового ЕТ-1 також збільшується у мишачих моделях ГПС [27]. При цьому також надмірно експресується ETB у легеневому ендотелії, що змінює баланс ефекту ЕТ-1 на користь судинної вазодилатації [28].

Інгібування NO шляхом введення метиленового синього тимчасово поліпшує оксигенацію, тоді як метиловий ефір NG-нітро-L-аргініну через інгібування iNOS не впливає на гіпоксемію ГПС [29].

Окис вуглецю (CO), ще один газоподібний месенджер, має такі ж фізіологічні властивості, як і NO, і має вазоактивну дію [30]. Те, що CO сприяє виникненню ГПС у людини, було підтверджено висновками про те, що рівні карбоксигемоглобіну (COHb), вимірювання вироблення CO, підвищені у пацієнтів із цирозом печінки з ГПС і корелюють з порушеннями газообміну, що узгоджується з результатами експериментального ГПС [31]. CO генерується під час деградації гемоглобіну (HO — hemoxygenase), яка має індукційну (HO-1) та конститутивну (HO-2) ізоформи. HO-1, індукційний білок у 32 кілодальтон, виробляється внутрішньосудинними макрофагами, які прогресивно накопичуються після CBDL [32]. Лікування з використанням цинкового протопорфірину IX (ZnPP — zinc protoporphyrin), специфічного інгібітора ферменту HO-1, зменшувало внутрішньолегенову вазодилатацію, що відображало поліпшення ГПС у тварин CBDL [30].

## Моноцитарна інфільтрація

Хоча важливість легеневих внутрішньосудинних моноцитів визнається при експериментальному ГПС [26], мало відомо про походження, поведінку та фенотип цих клітин. Рекрутовані моноцити, як правило, вважаються похідними від клітин-попередників у кістковому мозку, які мігрують до місця пошкодження. Однак нещодавнє дослідження показало, що моноцити селезінки сприяють їх накопиченню у легенях при експериментальному ГПС [33]. Спленектомія зменшила їх приплив у легені та поліпшила газообмін, але збільшила рівень цих клітин у печінці та значно погіршила її функцію [33]. Одним з тригерів внутрішньосудинного накопичення моноцитів у легенях, імовірно, є бактеріальна транслокація з кишечника в порталний кровообіг. На тлі цирозу печінки, включно з CBDL, надмірним кишковим бактеріальним ростом, порушенням слизового бар'єра кишечника, зниженням очисної здатності печінки та розвитком портосистемних шунтів дозволяють циркулюючим ендотоксинам проникати в легенево коло кровообігу [34]. Профілактичне лікування левофлосацином зменшувало експериментальну тяжкість ГПС і рекрутування внутрішньолегевених моноцитів у зв'язку зі зниженою транслокацією грамнегативних організмів [35].

Бактеріальна транслокація з підвищеним рівнем ендотоксину активує легеневі макрофаги до вивільнення прозапальних цитокінів, як-от ФНП- $\alpha$ , що викликає вивільнення NO шляхом активації індукцибельної NOS [32]. Це може бути пов'язано зі зростаючою транслокацією бактерій із кишечника в порталний кровообіг, який досягає легень в обхід печінки через портосистемні шунти [36]. Відповідно, секреція моноцитами вазоактивних і ангіогенних медіаторів, як-от судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF — vascular endothelial growth factor), тромбоцитарний (PDGF — platelet-derived growth factor) і плацентарний фактор росту (PGF — placental growth factor), стимулює ангіогенез і формування внутрішньолегевеного артеріовенозного шунта [5].

Дослідження виснаження макрофагів із застосуванням клодронату та гадолінію підтверджують зниження iNOS та поліпшення газообміну і підтверджують важливість внутрішньосудинного притоку моноцитів при експериментальному ГПС [26]. Інфільтруючі моноцити також експресують гемоксигеназу-1 і виробляють монооксид вуглецю, починаючи з третього тижня після CBDL, який чинить додаткові вазодилататорні ефекти порівняно з NO [32].

Спрямування циркулюючих імунних клітин до певних судинних ділянок керується білками-хемоатрактантами. При експериментальному ГПС спостерігалось збільшення легеневої експресії багатьох хемотаксичних факторів, включаючи фракталкін (також відомий як CX3CL1), CXCL2 (мотив C-X-C хемокін-ліганд 2), білок 1 хемоатрактанта моноцитів, хемоатрактант кедратиноцитів та їхні відповідні рецептори [5, 37]. Крім того, блокування хемотаксису через CX3CR1 (мотив C-X3-C хемокінового рецептора 1) або CXCR2 (C-X-C мотив хемокінового рецептора 2) поліпшує експериментальний ГПС [37].

## Утворення внутрішньолегевеного артеріовенозного шунта

Розвиток внутрішньолегевених шунтів шляхом ангіогенезу є важливою особливістю ГПС. Декілька доказів експериментального та людського ГПС підтверджують, що ремоделювання судин, ендотеліальна дисфункція та ангіогенез (утворення нових кровоносних судин з уже існуючих судин) сприяють розвитку ГПС. Ангіогенез зі зростанням нових кровоносних судин з уже існуючих судин опосередковується ангіогенними факторами росту, зокрема PGF та VEGF-A, що виробляються внутрішньосудинними моноцитами [5].

У людей однонуклеотидні поліморфізми в генах, які беруть участь у регуляції ангіогенезу, включно з ендогліном і фактором Von Willebrand (vWF), пов'язані з ризиком ГПС; і циркулюючі рівні цих факторів, а також молекули 1 адгезії судинних клітин підвищені в сироватці крові пацієнтів із цирозом печінки та ГПС порівняно з пацієнтами без ГПС [5, 38].

Ангіогенез також опосередковується ангіогенними факторами росту. VEGF-A наявний на другому тижні, PDGF — на четвертому і PGF — на другому тижні. Ці фактори можуть служити потенційними мішенями для терапії [5]. VEGF-A, PDGF і PGF стимулюють клітинні процеси шляхом зв'язування з рецепторами тирозинкінази на поверхні клітини. VEGF-A зв'язується з рецепторами VEGFR1 (VEGFR1) і 2 (VEGFR2), при цьому VEGFR2 відповідає за проангіогенну передачу сигналів, тоді як VEGFR1 функціонує як приманка [39]. PGF специфічно зв'язується з VEGFR1 і стимулює ангіогенез як опосередковано шляхом витіснення VEGF-A з VEGFR1, що запускає передачу сигналів VEGF/VEGFR2, так і безпосередньо шляхом активації VEGFR1 і стимуляції перехресних механізмів між VEGFR1 і VEGFR2 [39].

Ідентифікація PGF як основного учасника розвитку ГПС у мишей відповідає механізмам ГПС шурів і розширює потенційні терапевтичні мішені [5]. На додаток до регуляції сигналізації VEGF, PGF має прямий вплив на виживання ендотеліальних клітин і приваблює VEGFR1-експресуючі макрофаги та клітини-попередники кісткового мозку, які додатково стимулюють ангіогенний процес шляхом додаткового вивільнення фактора росту [39]. Попередні дослідження показали, що PGF не потрібен для фізіологічної підтримки судин у здорових мишей, однак за умов патології він може стимулювати ангіогенез [40].

У сукупності результати дослідження ГПС у шурів і мишей підтверджують те, що легеневий ангіогенез є ключовою особливістю та важливою потенційною терапевтичною мішенню як в експерименті, так і у людей. Крім того, ангіогенез при експериментальному ГПС є наслідком прозапального стану легень, коли інфільтруючі моноцити продукують проангіогенні медіатори [5], медіатори запалення та вазоактивні медіатори, що безпосередньо впливають на легеневий ендотелій [41].

У людей спостерігається збільшення вмісту плазмових проангіогенних факторів, як-от ангіопоетин-2, молекула адгезії судинних клітин 1, PDGF, і зниження

антиангіогенних факторів, як-от ангіостатин і ендостатин. Парадоксально, але жодних змін у VEGF-A або його розчинних рецепторів (VEGFR-1, R-2 і R-3) не спостерігалося [38]. Проте розуміння механізмів участі цих факторів в ініціації та прогресуванні захворювання ще недостатнє [5].

Нещодавно було показано, що плазмова концентрація кісткового морфогенетичного білка BMP9 (Bone Morphogenetic Protein 9) знижена у пацієнтів із ГПС [42]. Зміна або дефект BMP9 чи його сигнального шляху може спричинити різні типи легеневих судинних захворювань, як-от легенева артеріальна гіпертензія і спадкова геморагічна телеангіектазія, яка характеризується артеріовенозними мальформаціями, подібними до тих, що спостерігаються при ГПС. BMP9, який виробляється печінкою [43], також бере участь в ендотеліальній відповіді на стрес зсуву та запалення, які є двома важливими компонентами агресії легеневого кровообігу, спричиненої цирозом [44].

Білки кісткового морфогенезу (також звані BMP для кісткових морфогенетичних білків) — це циркулюючі білки, внутрішньоклітинний сигнальний шлях яких забезпечується їх зв'язуванням із тетрамерними комплексами, утвореними двома рецепторами типу I (ALK1, ALK2, ALK3, ALK4 — activin receptor-like kinase) і рецепторами типу II трансформуючого фактора росту [45]. Відомо, що BMP9 і BMP10, які є двома основними лігандами комплексу BMPRII/ALK1/ендоглінін, відіграють центральну роль у гомеостазі легеневого кровообігу. BMP9 в основному синтезується в печінці, головним чином у зірчастих і ендотеліальних клітинах, клітинах Kupffer. Зв'язування BMP9 або BMP10 з комплексом BMPRII/ALK1/ендоглінін на поверхні легеневих ендотеліальних клітин ініціює внутрішньоклітинний сигнальний каскад за участю білків Smad1/5/8 та інших білків, залучених у сигнальні шляхи, відмінні від клітин Smad (Similar to Mothers Against Decapentaplegic), і призводить до експресії різних генів, які, серед іншого, сприятимуть виживанню ендотеліальних клітин і модифікуватимуть деякі їхні функції, зокрема їх ангіогенну та вазореактивну здатність [45].

Останні дані показали, що білок BMP9 залежно від дози індукує експресію ET-1, потужного вазоконстриктора, і знижує — апеліну та адреномедуліну, двох потужних вазодилаторів, ендотеліальними клітинами легень людини в первинній культурі [46]. Згідно із цими спостереженнями *in vitro*, у мишей з дефіцитом BMP9 (BMP9<sup>-/-</sup> миші), які піддавалися хронічній гіпоксії, розвивається менш тяжка експериментальна легенева гіпертензія, ніж у мишей дикого типу, пов'язана з меншими змінами у вмісті ET-1, апеліну і адреномедуліну. З іншого боку, деякі дані літератури підтверджують уявлення про те, що BMP9 є судинним фактором спокою, пригнічуючи утворення VEGF-індукованої судинної мережі [47].

Нещодавно було зареєстровано низьку концентрацію BMP9 у крові пацієнтів із цирозом печінки, у яких розвинулося захворювання легеневих судин [48]. Нарешті, генетичні мутації, відповідальні за дисфункцію шляху BMP9/BMP10/BMPRII/ALK1, описані при сі-

мейних формах легеневої артеріальної гіпертензії або при спадковій геморагічній телеангіектазії, яка характеризується подібними артеріовенозними мальформаціями до тих, що спостерігаються при ГПС.

Усі ці елементи підкреслюють важливість кращого розуміння ролі сигнального шляху BMP9 у патофізіології ГПС та перевірки ефективності молекул, здатних відновлювати цей шлях, на тваринних моделях для вивчення захворювання [49].

## Дисфункція альвеолярних клітин II типу

При ГПС було виявлено зменшення дихального об'єму, хвилинної вентиляції та середньої швидкості вдиху, що пояснюється нерівномірним розподілом альвеолярної вентиляції та зменшенням середньої довжини альвеолярного тяжа, що відображає колапс альвеоли [50]. Ці функціональні та структурні альвеолярні зміни пов'язані з посиленням апоптозу клітин AT2 і, як наслідок, зниженням вироблення поверхнево-активного білка (SP — surfactant protein) (SP-A, B, C, D) [51]. Сурфактант, ліпопротеїновий комплекс, утворений клітинами AT2, підтримує цілісність альвеол, запобігає колапсу і регулює пошкодження легень і запалення. Підвищені рівні циркулюючих жовчних кислот та ФНП- $\alpha$ , виявлені після CBDL, можуть сприяти впливу на клітини AT2, оскільки вплив хенодезоксихолевої кислоти, агоніста ядерного рецептора жовчних кислот GW4064, або ФНП- $\alpha$  у фізіологічних концентраціях індукують апоптоз і втрату SP у культивованих клітинах AT2 [52]. Цікаво, що рівень жовчних кислот у сироватці крові значно підвищується у пацієнтів із цирозом печінки та ГПС порівняно з пацієнтами без ГПС [53]. Ці спостереження разом свідчать про те, що змінена сигналізація жовчних кислот може сприяти розвитку ГПС. Механічний зв'язок між холестазом, дисфункцією AT2-клітин і ГПС ще не розкритий і наразі є предметом подальших досліджень. Нарешті, приплив легеневих моноцитів, який асоціюється зі зниженим виробленням SP при інших легеневих захворюваннях, також може призвести до продукування медіаторів, які впливають на цілісність альвеол [54].

## Ендотеліальний глікокалікс

Поверхня просвіту кровоносних судин вкрита гелеподібним шаром, багатим полісахаридами, який називається ендотеліальним глікокаліксом (eГК). eГК в основному складається з протеогліканів і глікопротеїнів, закріплених на мембрані ендотеліальних клітин, які слугують основою для решти складових глікокаліксу [55]. Протеоглікани eГК є переважно синдеканами та гліпіканами. Вони часто присутні на ендотелії з ланцюгами глікозаміногліканів, як-от гепарансульфат і хондроїтинсульфат [56]. Склад і структура eГК перебувають в стані динамічного поповнення і делікатно регулюються ферментативним розщепленням, біосинтезом нових молекул і рекрутуванням циркулюючих молекул з крові. Крім того, eГК є неоднорідним для різних судин, органів і рівнів напруги зсуву на основі різного розташування ланцюгів глікозаміногліканів і складу



[57]. Існування еГК на поверхні ендотелію виключає пряме прикріплення або адгезію білків плазми, молекул і циркулюючих лейкоцитів. У цьому випадку еГК вважається захисним бар'єром, запобігаючи неупорядкованій активації ендотеліальних клітин і руйнуванню клітинних з'єднань і базальної мембрани. Окрім захисту цілісності ендотелію, еГК служить універсальним регулятором у мікросудинах у різноманітних фізіологічних і патофізіологічних процесах, як-от реакція на зсув, скорочення судин, коагуляція, запалення, регенерація судин та інші [55].

Було встановлено, що легеневи еГК часто порушуються, що призводить до порушення кровогазового бар'єра та очищення рідини при захворюваннях легень, і, таким чином, може лежати в основі патогенезу ГПС [58]. Пацієнти з ГПС зазвичай перебувають у стані хронічного запалення, яке може порушити безперервність шару еГК і зробити легеневи ендотелій ймовірнішим для адгезії та впливу циркулюючих лейкоцитів, включно з моноцитами [2].

І внутрішньосудинні моноцити, і легеневи ендотеліальні клітини продукують VEGF-A. Молекула VEGF містить домени, що зв'язують гепаран, і може бути активована при поєднанні із сульфатом гепарину, незалежно від зв'язування протеоглікану в шарі еГК або вільного у плазмі [59, 60]. У місці ангіогенезу пошкоджений шар еГК може забезпечувати взаємодію моноцитів і ендотеліальних клітин для забезпечення передачі та міграції ангіогенного сигналу та подальшої проліферації ендотеліальних клітин [61]. Деякі системно підвищені фактори можуть також сприяти інтерналізації VEGFR2 під час ГПС, як-от онкостатин М і галектин-1/3 [62].

Поточні дані, що підтверджують зміни еГК при легневих розладах, можуть бути описані в п'яти-етапній схемі, яка характеризує такі зміни в контексті патогенезу ГПС [9]. По-перше, глобальне запалення та гіпердинамічні порушення стимулюють локальну деградацію легеневого еГК під час ГПС. Пошкоджений шар еГК піддає ендотеліальні молекули адгезії (інтегрини, селектини тощо), цитокіни та фактор росту і рецептори розпізнавання образів, а також сам ендотелій для імунних клітин, медіаторів запалення та ангіогенних факторів. По-друге, рекрутовані моноцити прилипають до ендотелію, підвищують експресію іNOS та eNOS, а згодом сприяють виробленню NO, який є найважливішим вазодилататором, що сприяє ВЛСД. Хемокіни, що вивільняються активованими ендотеліальними клітинами, додатково рекрутують більше моноцитів і різко посилюють вазодилататорний ефект, що призводить до загострення ВЛСД та гіпоксії при ГПС. По-третє, збільшення циркулюючого FGF (fibroblast growth factor) сприяє відновленню шару еГК шляхом посилення активності синтази EXT1 (exostosin glycosyltransferase 1), що призводить до балансу деградації та відновлення еГК і відновлює функції еГК у механотрансдукції та регуляції судинного тонуусу. Це відбувається в гіпердинамічному стані під час ГПС і принаймні частково компенсує прямий вазоконстрикторний ефект, викликаний гіпоксією. По-четверте, медіатори запалення порушують з'єднання ен-

дотеліальних клітин та базальну мембрану у відкритих ділянках ендотелію та сприяють зародженню нових судин. І останнє, але не менш важливе, шар еГК, ймовірно, реформується на новонародженому ендотелії за допомогою компонентів, що виділяються, які походять з місця деградації еГК і проростання судин.

## Висновки

Складна взаємодія між печінкою, кишечником і легеньми, переважно впливаючи на легеневи ендотеліальні, імунні та респіраторні епітеліальні клітини, відповідає за розвиток внутрішньолегеневої судинної дилатації та внутрішньолегеневого шунтування при ГПС. Ці явища призводять до невідповідності вентиляції/перфузії, обмеження дифузії та шунтування справа наліво, що відповідає за порушення газообміну й гіпоксеію. Бактеріальна транслокація з легневим внутрішньосудинним рекрутуванням імунних клітин, дисфункція легеневого ендотелію, ангіогенез і дисфункція клітин AT2 є найважливішими механізмами, що лежать в основі, і вважаються потенційними терапевтичними мішенями. Однак на сьогодні багато сірих зон все ще наявні в патофізіологічних механізмах, залучених до розвитку ГПС. Майбутні пріоритети полягатимуть у виявленні зв'язків між експериментальною хворобою та захворюваннями людини й організації багатоцентрових рандомізованих контрольованих досліджень, які випробуватимуть індивідуальні та комбіновані методи лікування, спрямовані на патофізіологічні цілі, визначені в доклінічних дослідженнях.

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

**Інформація про фінансування.** Робота виконана самостійно.

**Внесок авторів.** Чуклін С.М. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті, загальне редагування; Чуклін С.С. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті; Посівнич М.М., Кристопчук С.А. — переклад літературних джерел, написання статті. Усі автори прочитали і погодили остаточний варіант тексту.

## Список літератури

1. DuBrock H.M., Forde K., Krok K., et al. Cardiac index and hepatopulmonary syndrome in liver transplantation candidates: The pulmonary vascular complications of liver disease study. *Liver Transpl.* 2023. 29(5). 467-475. doi: 10.1097/LVT.000000000000112.
2. Raevens S., Fallon M.B. Potential clinical targets in hepatopulmonary syndrome: lessons from experimental models. *Hepatology.* 2018. 68(5). 2016-2028. doi: 10.1002/hep.30079.
3. Weinfurter K., Forde K. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: Current Status and Implications for Liver Transplantation. *Curr Hepatol Rep.* 2020. 19(3). 174-185. doi: 10.1007/s11901-020-00532-y.
4. Raevens S., Boret M., Fallon M.B. Hepatopulmonary syndrome. *JHEP Rep.* 2022. 4(9). 100527. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100527.

5. Raevens S., Geerts A., Paridaens A., et al. Placental growth factor inhibition targets pulmonary angiogenesis and represents a therapy for hepatopulmonary syndrome in mice: liver failure/cirrhosis/portal hypertension. *Hepatology*. 2018. 68. 634-651. doi: 10.1002/hep.29579.
6. Baweja S., Kumari A., Negi P., et al. Hepatopulmonary syndrome is associated with low sphingosine-1-phosphate levels and can be ameliorated by the functional agonist fingolimod. *J Hepatol*. 2023. 79(1). 167-180. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.018.
7. Douschan P., Kovacs G., Sassmann T., et al. Pulmonary vascular disease and exercise hemodynamics in chronic liver disease. *Respir Med*. 2022. 202. 106987. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106987.
8. Königshofer P., Brusilovskaya K., Schwabl P., Reiberger T. Animal models of portal hypertension. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019. 1865. 1019-1030. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.07.018.
9. Li L., Cook C., Liu Y., et al. Endothelial glycocalyx in hepatopulmonary syndrome: An indispensable player mediating vascular changes. *Front Immunol*. 2022. 13. 1039618. doi: 10.3389/fimmu.2022.1039618.
10. Certain M.C., Robert F., Baron A., et al. Hepatopulmonary syndrome: Prevalence, pathophysiology and clinical implications. [Article in French]. *Rev Mal Respir*. 2022. 39(2). 84-89. doi: 10.1016/j.rmr.2022.02.055.
11. Rodríguez-Roisin R., Krowka M.J., Agustí A. Hepatopulmonary Disorders: Gas Exchange and Vascular Manifestations in Chronic Liver Disease. *Compr Physiol*. 2018. 8(2). 711-729. doi: 10.1002/cphy.c170020.
12. Gandhi K.D., Taweeseed P.T., Sharma M., Surani S. Hepatopulmonary syndrome: An update. *World J Hepatol*. 2021. 13(11). 1699-1706. doi: 10.4254/wjh.v13.i11.1699.
13. Sayadi A., Duhaut L., Robert F., et al. Hepatopulmonary syndrome. *Rev Med Interne*. 2023 Mar 31. S0248-8663(23)00113-3. doi: 10.1016/j.revmed.2023.03.008. Online ahead of print.
14. Del Valle K., DuBrock H.M. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: Pulmonary Vascular Complications of Liver Disease. *Compr Physiol*. 2021. 11(4). 3281-3302. doi: 10.1002/cphy.c210009.
15. Georgakopoulou V.E., Asimakopoulou S., Cholongitas E. Pulmonary function testing in patients with liver cirrhosis (Review). *Med Int (Lond)*. 2023. 3(4). 36. doi: 10.3892/mi.2023.96.
16. Soulaïdopoulos S., Cholongitas E., Giannakoulas G., et al. Review article: Update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2018 Mar 28. 24(12). 1285-1298. doi: 10.3748/wjg.v24.i12.1285.
17. Khoramzadeh M., Dehghanian A., Ketabchi F. Roles of Endothelin B Receptors and Endothelial Nitric Oxide Synthase in the Regulation of Pulmonary Hemodynamic in Cirrhotic Rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019. 73(3). 178-185. doi: 10.1097/FJC.0000000000000650.
18. Nassef N.A., Abd-El Hamid M.S., Abusikien S.A., Ahmed A.I. Quercetin ameliorates acute lung injury in a rat model of hepatopulmonary syndrome. *BMC Complement Med Ther*. 2022. 22(1). 320. doi: 10.1186/s12906-022-03785-w.
19. Corbi L.E., Tannuri A.C.A., de Aro Braz M.J., et al. Does Biliodigestive Anastomosis Have Any Effect on the Reversal of Hepatopulmonary Syndrome in a Biliary Cirrhosis Experimental Model? *Dig Dis Sci*. 2019. 64(11). 3192-3202. doi: 10.1007/s10620-019-05658-8.
20. Gupta S., Tang R., Al-Hesayen A. Inhaled nitric oxide improves the hepatopulmonary syndrome: a physiologic analysis. *Thorax*. 2021. 76(11). 1142-1145. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216128.
21. Nayyar D., Man H.S., Granton J., et al. Proposed management algorithm for severe hypoxemia after liver transplantation in the hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant*. 2015. 15. 903-913. doi: 10.1111/ajt.13177.
22. Ling Y., Zhang J., Luo B., et al. The role of endothelin-1 and the endothelin B receptor in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome in the rat. *Hepatology*. 2004. 39. 1593-1602. doi: 10.1002/hep.20244.
23. Cho T.J., Kim H.J., Cho J. Endothelin-converting enzyme-1 expression in acute and chronic liver injury in fibrogenesis. *Anim Cells Syst (Seoul)*. 2019. 23(3). 170-175. doi: 10.1080/19768354.2019.1595141.
24. Örmeci N. Endothelins and liver cirrhosis. *Port Hypertens Cirrhosis*. 2022. 1. 66-72. doi: 10.1002/poh2.17.
25. Chaumais M.C., Guignabert C., Savale L., et al. Clinical pharmacology of endothelin receptor antagonists used in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. 2015. 15(1). 13-26. doi: 10.1007/s40256-014-0095-y.
26. Li T.H., Lee P.C., Lee K.C., et al. Down-regulation of common NFκB-iNOS pathway by chronic Thalidomide treatment improves Hepatopulmonary Syndrome and Muscle Wasting in rats with Biliary Cirrhosis. *Sci Rep*. 2016. 6. 39405. doi: 10.1038/srep39405.
27. Koch D.G., Fallon M.B. Hepatopulmonary syndrome. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014. 30(3). 260-264. doi: 10.1097/MOG.0000000000000067.
28. Cartin-Ceba R., Krowka M.J. Pulmonary Complications of Portal Hypertension. *Clin Liver Dis*. 2019. 23(4). 683-711. doi: 10.1016/j.cld.2019.06.003.
29. Gómez F.P., Barberà J.A., Roca J., et al. Effects of nebulized N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*. 2006. 43(5). 1084-1091. doi: 10.1002/hep.21141.
30. Cirino G., Szabo C., Papapetropoulos A. Physiological roles of hydrogen sulfide in mammalian cells, tissues, and organs. *Physiol Rev*. 2023. 103(1). 31-276. doi: 10.1152/physrev.00028.2021.
31. Sabang R.L., Abu-Hishmeh M., Bodin R., Epelbaum O. Impact of Liver Transplantation on Carbon Monoxide Production as Measured by Arterial Carboxyhemoglobin Levels in Cirrhotic Patients with and without Hepatopulmonary Syndrome. *Ann Transplant*. 2021. 26. e932009. doi: 10.12659/AOT.932009.
32. Gu L.L., Yang X.W., Liao J., et al. CX3CR1 participates in pulmonary angiogenesis in experimental hepatopulmonary syndrome mice through inhibiting AKT/ERK signaling pathway and regulating NO/NOS release. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019. 23(15). 6645-6656. doi: 10.26355/eurrev\_201908\_18555.
33. Wu W., Zhang J., Yang W., et al. Role of splenic reservoir monocytes in pulmonary vascular monocyte accumulation in experimental hepatopulmonary syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016. 31(11). 1888-1894. doi: 10.1111/jgh.13388.
34. Muñoz L., Caparrós E., Albillos A., Francés R. The shaping of gut immunity in cirrhosis. *Front Immunol*. 2023. 14. 1139554. doi: 10.3389/fimmu.2023.1139554.
35. Zhu J., Qiu J., Chen K., et al. Tea polyphenols and Levofloxacin alleviate the lung injury of hepatopulmonary syndrome in common bile duct ligation rats through Endotoxin -TNF signaling. *Biomed Pharmacother*. 2021. 137. 111263. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111263.
36. Suk K.T., Kim M.Y., Jeong S.W., et al. Impact of bacterial translocation on hepatopulmonary syndrome: a prospective observational study. *Dig Dis Sci*. 2018. 63(1). 248-256. doi: 10.1007/s10620-017-4868-4.

37. Li X., Chen Y., Chang Y., et al. CXCR2 is involved in pulmonary intravascular macrophage accumulation and angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2017. 131(2). 159-168. doi: 10.1042/CS20160593.
38. Kawut S.M., Krowka M.J., Forde K.A., et al. Impact of hepatopulmonary syndrome in liver transplantation candidates and the role of angiogenesis. *Eur Respir J*. 2022. 60(2). 2102304. doi: 10.1183/13993003.02304-2021.
39. Albonici L., Giganti M.G., Modesti A., et al. Multifaceted Role of the Placental Growth Factor (PlGF) in the Antitumor Immune Response and Cancer Progression. *Int J Mol Sci*. 2019. 20(12). 2970. doi: 10.3390/ijms20122970.
40. Li X., Jin Q., Yao Q., et al. Placental Growth Factor Contributes to Liver Inflammation, Angiogenesis, Fibrosis in Mice by Promoting Hepatic Macrophage Recruitment and Activation. *Front Immunol*. 2017. 8. 801. doi: 10.3389/fimmu.2017.00801.
41. Shenoda B., Boselli J. Vascular syndromes in liver cirrhosis. *Clin J Gastroenterol*. 2019. 12(5). 387-397. doi: 10.1007/s12328-019-00956-0.
42. Rochon E.R., Krowka M.J., Bartolome S., et al. BMP9/10 in pulmonary vascular complications of liver disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. 201(12). 1575-1578. doi: 10.1164/rccm.201912-2514LE.
43. Gaitantzi H., Karch J., Germann L., et al. BMP-9 Modulates the Hepatic Responses to LPS. *Cells*. 2020. 9(3). 617. doi: 10.3390/cells9030617.
44. Wang L., Rice M., Swist S., et al. BMP9 and BMP10 Act Directly on Vascular Smooth Muscle Cells for Generation and Maintenance of the Contractile State. *Circulation*. 2021. 143(14). 1394-1410. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047375.
45. Guignabert C., Humbert M. Targeting transforming growth factor- $\beta$  receptors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021. 57(2). 2002341. doi: 10.1183/13993003.02341-2020.
46. Tu L., Desroches-Castan A., Mallet C., et al. Selective BMP-9 Inhibition Partially Protects Against Experimental Pulmonary Hypertension. *Circ Res*. 2019. 124(6). 846-855. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313356.
47. Hassanisaber H., Rouleau L., Fauchoux N. Effect of BMP-9 on endothelial cells and its role in atherosclerosis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2019. 24(6). 994-1023. doi: 10.2741/4764.
48. John M., Kim K.J., Bae S.D.W., et al. Role of BMP-9 in human liver disease. *Gut*. 2019. 68(11). 2097-2100. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317543.
49. Owen N.E., Alexander G.J., Sen S., et al. Reduced circulating BMP10 and BMP9 and elevated endoglin are associated with disease severity, decompensation and pulmonary vascular syndromes in patients with cirrhosis. *EBioMedicine*. 2020. 56. 102794. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102794.
50. Yaman M., Mustika S. Lung Abnormalities in Liver Cirrhosis. *J Pulmonol Respir Res*. 2023. 7. 015-020. doi: 10.29328/journal.jpr.1001045.
51. Qi X., Luo Y., Mengyong X., Zhang Q., et al. Mechanisms of Alveolar Type 2 epithelial cell death during acute lung injury. *Stem Cells*. 2023 Sep 16:sxad074. doi: 10.1093/stmcls/sxad074.
52. Yang W., Hu B., Wu W., et al. Alveolar type II epithelial cell dysfunction in rat experimental hepatopulmonary syndrome (HPS). *PLoS One*. 2014. 9(11). e113451. doi: 10.1371/journal.pone.0113451.
53. Horvatits T., Drolz A., Rutter K., et al. Serum bile acids in patients with hepatopulmonary syndrome. *Z Gastroenterol*. 2017. 55(4). 361-367. doi: 10.1055/s-0042-121268.
54. Elmore A., Almuntashiri A., Wang X., et al. Circulating Surfactant Protein D: A Biomarker for Acute Lung Injury? *Biomedicine*. 2023. 11(9). 2517. doi: 10.3390/biomedicine11092517.
55. Villalba N., Baby S., Yuan S.Y. The endothelial glycocalyx as a double-edged sword in microvascular homeostasis and pathogenesis. *Front Cell Dev Biol*. 2021. 9. 711003. doi: 10.3389/fcell.2021.711003.
56. Mortazavi C.M., Hoyt J.M., Patel A., Chignalia A.Z. The glycocalyx and calcium dynamics in endothelial cells. *Curr Top Membr*. 2023. 91. 21-41. doi: 10.1016/bs.ctm.2023.02.002.
57. Suzuki A., Tomita H., Okada H. Form follows function: The endothelial glycocalyx. *Transl Res*. 2022. 247. 158-167. doi: 10.1016/j.trsl.2022.03.014.
58. Parthasarathi K. The pulmonary vascular barrier: Insights into structure, function, and regulatory mechanisms. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2018. 228. 41-61. doi: 10.1007/978-3-319-68483-3\_3.
59. De Zutter A., Crijns H., Berghmans N., et al. The Chemokine-Based Peptide, CXCL9(74-103), Inhibits Angiogenesis by Blocking Heparan Sulfate Proteoglycan-Mediated Signaling of Multiple Endothelial Growth Factors. *Cancers (Basel)*. 2021. 13(20). 5090. doi: 10.3390/cancers13205090.
60. Jain P., Shanthamurthy C.D., Leviatan Ben-Arye S., et al. Synthetic heparan sulfate ligands for vascular endothelial growth factor to modulate angiogenesis. *Chem Commun (Camb)*. 2021. 57(28). 3516-3519. doi: 10.1039/d1cc00964h.
61. Wang X., Zhu Q., Lin Y., et al. Crosstalk between TEMs and endothelial cells modulates angiogenesis and metastasis via IGF1-IGF1R signalling in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2017. 117(9). 1371-1382.
62. Lindkvist M., Zegeye M.M., Grenegård M., Ljungberg L.U. Pleiotropic, unique and shared responses elicited by IL-6 family cytokines in human vascular endothelial cells. *Int J Mol Sci*. 2022. 23(3). 1448. doi: 10.3390/ijms23031448.

Отримано/Received 09.02.2024

Рецензовано/Revised 20.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 02.03.2024

**Information about authors**

Serge M. Chooklin, MD, PhD, Professor, Department of Surgery, Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: chooklin\_serge@hotmail.com; phone: +380 (50) 989-25-59; Scopus: 6506606166; <https://orcid.org/0000-0002-3503-8450>

Serhii S. Chuklin, MD, Surgeon, Department of Surgery, Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: serhii.chuklin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8979-721X>

Mykhailo Posivnych, PhD, Associate Professor, Department of Surgery № 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: mposivnych@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0002-6597-2017>

Solomiia Krystopchuk, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine № 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: solokrysto@gmail.com; Scopus: 58286701000; <https://orcid.org/0000-0002-5168-2473>

**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 done independently.

**Authors' contribution.** S.M. Chooklin — primary literature search, translation of literary sources, writing the article, general editing; S.S. Chuklin — primary literature search, translation of literary sources, writing the article; M.M. Posivnych, S.A. Krystopchuk — translation of literary sources, writing the article. All authors have read and approved the final version of the text.



S.M. Chooklin<sup>1</sup>, S.S. Chuklin<sup>1</sup>, M.M. Posivnych<sup>2</sup>, S.A. Krystopchuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine

<sup>2</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

### Pathophysiological basis of hepatopulmonary syndrome

**Abstract.** Circulatory changes with increased blood flow and vasodilatation/vasoconstriction imbalance are an integral consequence of liver cirrhosis and portal hypertension and can affect the pulmonary circulation with the development of vascular disorders, with hepatopulmonary syndrome (HPS) being the most common. HPS is a serious pulmonary complication of progressive liver disease, resulting in a poor clinical prognosis. Vascular tone decrease, monocytic infiltration of pulmonary vessels, formation of intrapulmonary arteriovenous shunts, dysfunction of alveolar type II cells, destruction of the endothelial glycocalyx are important in the pathogenesis of HPS. Abnormalities of pulmonary capillaries lead to hypoxemia caused by a violation of the ventilation/perfusion ratio, diffusion disorders, and the development of arteriovenous anastomoses. Infiltration of the pulmonary vessels by monocytes is one of the key factors of HPS. This migration is facilitated by the intestinal microbiota translocation into the portal bloodstream with increased expression of proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukins 1, 6), leading to the activation of monocytes. Monocytes located in the pulmonary circulation promote the va-

sodilatation through the activation of inducible nitric oxide (NO) synthase and thus NO production. This is also associated with endothelial dysfunction due to a decreased hepatic secretion of bone morphogenetic protein 9 and increased endothelin 1, endothelial overexpression of endothelin B receptors, and increased endothelial NO production. Proangiogenic factors such as vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, and placental growth factor play an important role in the proliferation of pulmonary capillaries. Circulation of tumor necrosis factor  $\alpha$ , bile acids and monocyte infiltration in the pulmonary circulation lead to increased apoptosis of alveolar type II cells and decreased surfactant synthesis. Chronic inflammation in HPS disrupts the continuity of the endothelial glycocalyx layer. This article provides an overview of the current knowledge on the pathogenesis of HPS, summarizes many features of the disease based on the literature research in MEDLINE database on the PubMed platform.

**Keywords:** hepatopulmonary syndrome; intrapulmonary vascular dilatation; monocytes; angiogenesis; endothelial glycocalyx; review

---

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 МОЗ України, м. Дніпро, Україна

## Павло Бойченко: ЖИТТЯ, ВІДДАНЕ ЛЮДЯМ

**Резюме.** У статті йдеться про життєвий і професійний шлях земського лікаря Павла Никифоровича Бойченка. Висвітлено його внесок у розвиток медичної служби на Придніпров'ї. Медик брав участь у наданні медичної допомоги пораненим під час Кримської війни (1853–1856), ліквідації епідемії холери. Подвижник створив опис богоугодних закладів у Катеринославі, опікувався дитячими притулками. Павло Бойченко мав нагороди і вдячність від влади, земства і співгромадян. Наданий матеріал сприятиме популяризації постаті українського земського лікаря.

**Ключові слова:** Павло Бойченко; земський лікар; богоугодні заклади; губернська земська лікарня; медик-подвижник; Катеринослав (Дніпро)

У середині XIX століття на медичній ниві яскраво вирізнялася колоритна постать Павла Никифоровича Бойченка. Його ім'я значилося у медичних словниках і згадувалось у періодичній пресі. Вивченням життєвого та професійного шляху лікаря займалися краєзнавці, зокрема Валентина Лазебник, Ірина Голуб, Максим Кавун, Зінаїда Гужва. Зважаючи на значний внесок лікаря Бойченка в організацію медичної служби на Катеринославщині, ми теж вважаємо за необхідне приділити увагу дослідженню його медичної кар'єри та громадської діяльності.

### Походження й освіта

Почнемо з першоджерел. Ad fontes! В «Катеринославском юбилейном листке» за номером 21 на сторінках 188–202 подано добірку матеріалів, у яких розкрито високі професійні якості, організаторські здібності й відданість обраній справі Павла Никифоровича Бойченка. За його заслуги земство встановило іменну стипендію. З цієї нагоди лікар виголосив промову до губернського земського зібрання, у якій розповів історію свого життя. Його виступ надруковано в тому ж ювілейному виданні [1].

Павло Бойченко народився 14 грудня за старим стилем (26 грудня за новим) 1813 року в селі Ульянівка

Сумського повіту Харківської губернії. Дитинство проходило в місцевості з чудовими краєвидами біля річки Псьол. Його батько працював бургомістром у ратуші в заштатному місті Білопільлі. У родині росло четверо хлопців, Павло був третім сином. Початкову освіту здобув у Сумському училищі, потім продовжив у Харківській гімназії. У 1832–1836 роках юнак старанно навчався в Харківському університеті. Після закінчення отримав звання «лекаря I відділення» [2].

### 3 любов'ю та самовідданістю

Павло Бойченко почав професійну діяльність у маєтку поміщиці Бурудиної. Упродовж чотирьох років він не тільки опікувався станом здоров'я господині, її рідних і підлеглих, але й надавав медичну допомогу місцевому населенню. Проте молодий фахівець відчував, що «теоретические познания по всем отраслям медицины оказываются не вполне достаточны, практическая опытность весьма шаткая, в трудных случаях посоветоваться не было с кем» [1]. Для вдалого лікування необхідні були ґрунтовні знання з усіх відомих на той час предметів лікарської науки.

Розуміючи неможливість розширення своїх теоретичних знань і практичних навичок за умови роботи в сільській місцевості, у 1842 році Павло поїхав до сто-



*Катеринослав. Преображенський собор, праворуч губернська земська лікарня.  
1840–1845 роки*

личних міст Москви й Петербурга, де вирувало наукове і культурне життя. Допитливий юнак уважно слухав і конспектував лекції відомих науковців у медико-хірургічній академії, закріплював практичні навички під керівництвом кваліфікованих фахівців, зокрема в Маріїнській, Обухівській лікарнях тощо. Набувши більшого медичного досвіду, у 1842 році він повернувся на Катеринославщину (на той час його батько вже помер) і отримав посаду молодшого лікаря в богоугодному закладі — лікарні катеринославського Приказу громадського піклування [3].

Керівництво закладу, помітивши прагнення лікаря до знань і професіоналізм у наданні медичної допомоги населенню, через 7 років (у 1849 р.) призначило його старшим лікарем катеринославських богоугодних закладів. Перебував Павло Бойченко на цій посаді 16 років. Тільки після успішного складання іспиту Імператорська медико-хірургічна академія визнала можливим призначити його інспектором лікувальної управи [4].

Яскравою сторінкою професійної діяльності Павла Никифоровича була участь в організації надання медичної допомоги під час Кримської війни (1853–1856). На той час Катеринослав став головним центром тиллових госпіталів. До міста надходила значна кількість поранених і хворих севастопольців, англо-французьких військовополонених. Медик завідував усіма лікарнями Катеринослава, які приймали поранених. Під його началом перебувало 6–8 ординаторів, значна кількість фельдшерів і сестер-жалібниць. Працювати доводилося по 16–18 годин на добу.

Важливою щодо професійного зростання П.Н. Бойченка була робота з ліквідації епідемії холери в Катеринославі в червні й липні 1866 року. Ось яку оцінку діяльності лікаря дав катеринославський міський голова Дей



**Обкладинка «Памятной книжки Екатеринославской губернии на 1864 год», у якій надрукована стаття П. Бойченка «Описание Екатеринославских богоугодных заведений в статистическом отношении». Катеринослав, типографія Я. Чауського. 1864 рік**





**Центральний корпус лікарні ім. І.І. Мечникова.**  
Сучасне фото

Михайлович Мінаков: «Несмотря на свои многочисленные служебные занятия по врачебному отделению и слабое здоровье, он с любовью и самоотверженностью заботился о спасении заболевших, для этого днем и ночью посещал все бывшие в городе холерные больницы, где давал советы пользовавшимся там врачам, сам лечил больных, спешил в дома ко всем нуждающимся в его помощи, не различая знатного от незнатного, богатого от убогого, и вообще высказал собою пример истинной любви к ближнему. Независимо от сего г. Бойченко почти ежедневно, а иногда и по два раза в день, посещал базары, мясные и рыбные лавки, следил, чтобы продукты, продаваемые для употребления в пищу, были свежего и здорового качества» [1]. Завдяки самовідданій роботі медичного персоналу за чолі з П.Н. Бойченком епідемію пощастило ліквідувати за короткий термін. Тому лікар користувався заслуженою повагою колег і мешканців міста.

Працюючи старшим ординатором губернської лікарні, Павло Бойченко зробив «Опис Катеринославських богоугодних закладів у статистичному відношенні». Документ був опублікований у «Пам'ятній книжці Катеринославської губернії на 1864 рік» [5]. У ньому автор подав вельми цінну і для сучасного читача історію створення богоугодних закладів, зробив аналіз їхньої роботи за роками. Подвижник подав поіменний список завідувачів і ординаторів закладів з моменту їх відкриття, дав їм кваліфікаційну характеристику. Багато уваги він приділив побутовим умовам, у яких хворі перебували в лікарні, зокрема опаленню, освітленню, провітрюванню приміщень. Фахівець лишив докладний опис медичного оснащення, навчальних приладів (зокрема, книжок медичної тематики), а також вказав кошторис за роками. Окремо враховувалися пожертви піклувальників на утримання лікувальних закладів. Наприклад, піклувальник, купець І гільдії Костянтин Кисельов у 1862 році зробив пожертву для хворих: ви-

ділив житнього й пшеничного борошна на суму 218 карбованців 41 коп. Павло Бойченко окремо висвітлив діяльність Будинку для душевнохворих і відділення для жінок, хворих на сифіліс. Наш земляк критично зазначив недоліки й запропонував заходи щодо поліпшення роботи. Згаданий звіт характеризує його як дбайливого керівника, кваліфікованого й ерудованого фахівця з критичним мисленням.

Науково цінними виявилися дослідження подвижника, «относящиеся до климатологии Екатеринослава, сделанные при Екатеринославской губернской больнице в 1862–1863 гг.». Автор проаналізував динаміку інфекційної захворюваності городян залежно від пори року, погодних умов, тимчасового перебування в місті воєнних чинів або рекрутів [6].

## Наукова і громадська робота

Свій клінічний досвід Павло Никифорович Бойченко оприлюднював у наукових працях, зокрема в статтях для газети «Друг Здравия»:

1. Немога, излеченная гальванизмом. 1841. № 32.
2. Отравление шпанскими мушками. 1841. № 32.
3. Замечание о больных военного ведомства, леченых за 1843 и 1844 гг. в Екатеринославской гор. больнице. 1845. Прибавление к № 81.

З 1859 до 1870 року опікувався дитячими притулками в Катеринославі. Подвижник підтримував ці заклади як особистою працею, так і внесенням власних коштів. У 1862 році його обрали дійсним членом Катеринославського губернського статистичного комітету і кореспондентом Харківського медичного товариства, у 1870 році — почесним членом Катеринославського медичного товариства. Тоді ж при губернській земській лікарні було відкрито фельдшерську школу, директором якої став П.Н. Бойченко. Він мав чин титулярного, потім статського радника. Враховуючи порядність та авторитет серед місцевих мешканців, самовідданого



**Один з відновлених корпусів земської лікарні.  
2019 рік**

лікаря призначили мировим суддею Катеринославського повіту. У 1880 році у зв'язку зі станом здоров'я П.Н. Бойченко залишив роботу. 4 грудня 1884 року Павло Никифорович помер. Могила його до нашого часу не збереглася.

### Людська вдячність і нагороди

Понад 40 років (1842–1884) Павло Никифорович Бойченко працював на медичній ниві, віддаючи хворим свої сили, знання і досвід. Окрім високого професіоналізму, наш герой вирізнявся безкорисливістю, душевною щедрістю та добротою, за що й заслужив любов співгромадян, нагороди і вдячність від влади й земства.

Опис його нагород подано в «Екатеринославском юбилейном листке» в номері 21 за 1887 рік. Серед них:

- ордени Святого Станіслава III і II ступенів;
- Святої Анни III і II ступенів з Імператорською короною;
- Святого Володимира III ступеня;
- відзнака за бездоганну службу за 15 років;
- темна бронзова медаль на Андріївській стрічці в пам'ять війни 1853–1856 років;
- Знак Червоного Хреста в пам'ять російсько-турецької війни 1877–1878 років.

За життя лікаря земство запровадило стипендію його імені. З бюджету губернського земства виділено два лікарняних ліжка (одне — в лікарні, друге — в богадільні), якими він міг розпоряджатися на свій розсуд. У конторі губернської лікарні вирішено встановити його портрет збільшених розмірів, а в його палаті — мармурову дошку з іменним написом [7].

Павло Никифорович мав дружину Марію Олексіївну Капланську і дочку Катерину (народилася 26 жовтня 1872 року). Родина мешкала в Катеринославі. З 1870 року за лікарем у Катеринославському повіті значилися 392 десятини землі. Цей наділ, розташований неподалік від сучасного села Башмачка Солонянського району, після його смерті отримала донька. Родина Бойченків була внесена в 3-тю частину Родословної книги по Катеринославському повіту ухвалою Дворянського депутатського зібрання від 12 вересня і 2 жовт-



**Будинок, де мешкали працівники губернської лікарні. Нині — обласний клінічний центр медико-соціальної експертизи. Сучасне фото**

ня 1874 року. Наказом Департаменту Герольдії Сенату від 19 грудня 1874 року за № 364 їм видано диплом на дворянство [8].

Справедливим буде вшанувати пам'ять видатного лікаря, керівника медичної служби Катеринослава й авторитетної людини нашого міста найменуванням вулиці на його честь або встановленням пам'ятного знака на території обласної лікарні імені І.І. Мечникова.

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

### Список літератури

1. Павел Никифорович Бойченко. *Екатеринославский юбилейный листок*. 1887. 24 мая. № 21. С. 199–202.
2. Бойченко Павел Никифорович. *Русский биографический словарь / издан под наблюдением А.А. Половцова*. Т. 3. Бетанкур-Бякстер. СПб.: Тип. Главного управления уделов, 1908. С. 170–171.
3. Кавун М. *Приклад істинної любові до ближнього: видатний медик Катеринослава Павло Никифорович Бойченко*. *Моя Придніпров'я*. 2017. С. 126–129.
4. Голуб І. *Павло Бойченко — забутий лікар-подвижник*. *Портал ДніпроКультура*, 2017.
5. Бойченко П. *Описание Екатеринославских богоугодных заведений в статистическом отношении*. *Памятная книжка Екатеринославской губернии на 1864 год*. *Екатеринослав, типография Я. Чаусского, 1864*. С. 26–49.
6. Гужва З.Г. *Следуй своєю дорогою*. Дн.: УкА ИМА-пресс, 2000. С. 59–61.
7. *Систематический свод постановлений Екатеринославского губернского земского собрания. 1866–1913 гг.* / сост. под ред. П.К. Соколова. *Екатеринослав: Типография Губернского Земства, 1914*. Т. 1; 1866–1889 гг. Про П.Н. Бойченка. С. 894, 1134–1135.
8. Чабан Микола, Шевцова Зоя, Гапонов Володимир. *З любов'ю і самозреченням. Нариси про лікарів Придніпров'я XIX — першої половини XX століть*. Дніпро: ЛІРА, 2023. С. 94–98.

Отримано/Received 05.01.2024

Рецензовано/Revised 07.02.2024

Прийнято до друку/Accepted 12.02.2024 ■

**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 Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

<sup>3</sup> Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

**Pavlo Boichenko:  
a life given to people**

**Abstract.** The article represents a life and a professional path of zemstvo doctor Pavlo Nikiforovich Boichenko. His contribution to the development of medical services in the Dnipro region has been presented. The doctor participated in the provision of medical aid to the wounded people during the Crimean War (1853–1856), and assisted in the elimination of the cholera epidemic. The ascetic created the description of Church institutions in Katerynoslav, took

care of orphanages. Pavlo Boichenko received awards and gratitude from the authorities, zemstvo, and fellow citizens. The provided material will contribute to the popularization of the figure of the Ukrainian zemstvo doctor.

**Keywords:** Pavlo Boichenko; zemstvo doctor; Church institutions; provincial zemstvo doctor; ascetic physician; Katerynoslav (Dnipro)



Для нотаток

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!

ПРОЧИТАЙ  
ТА ПРАЦЮЙ  
СПОКІЙНО

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ЮРИДИЧНА  
ГІГІЄНА  
МЕДИЧНИХ  
ПРАЦІВНИКІВ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

AKSIMED.UA

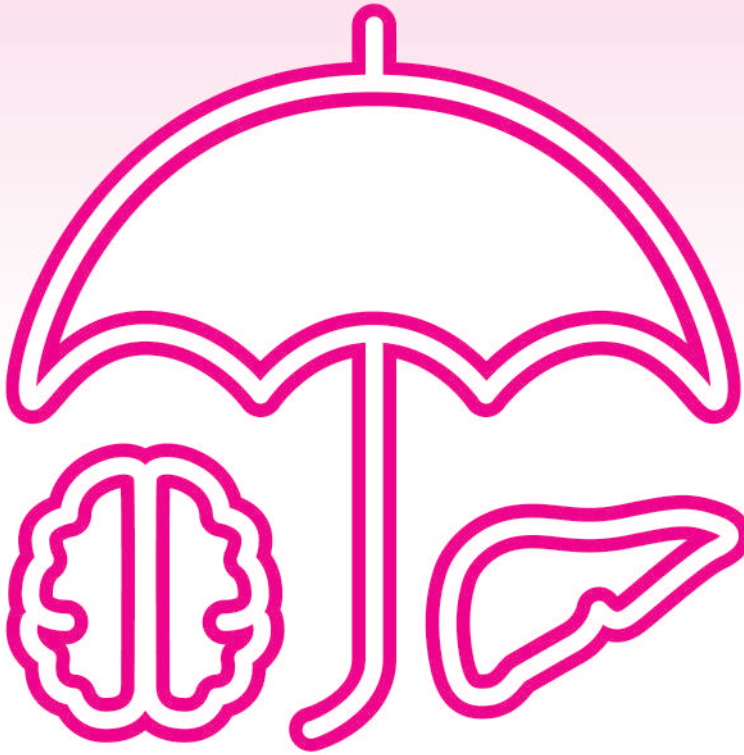


(044) 390-0055

# Гепта-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; Butrov A.V., Borisov A.Yu., 2008. 4. Мається на увазі зниження печінкових показників протягом першого тижня застосування згідно з: Бурков С.Г. і співавт., 2010; Зингеренко В.Б., 2007; Бутров А.В., Борисов А.Ю., 2008. 5. УДК 616.43:616-008.9:616.39. Жарінова В.Ю., Ігрунова К.М., Бодрецька Л.А., Чижова В.П., Самоць І.А., Бутинець Ж.С., Галецький А.Ю., Бенковська Н.М., Табакович-Ващеба В.А. ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАНМ України», м. Київ. Застосування оригінального L-орнітину-L-аспарату у хворих з комплексною кардіоваскулярною патологією та цукровим діабетом 2-го типу. 6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bonn, 18. Dezember 2018 1.01-04226552; The Federal Institute for Drugs and Medical Devices herewith confirms that the medical product: Hepa-Mercz Infusionslösungs-Konzentrat Approval no.: 6718536.00.01; the register no.: H1388.

**Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Гепта-Мерц. Склад. Ампл:** 10 мл концентрату містять L-орнітину-L-аспарату 5 г; **саше:** 1 пакет містить L-орнітину-L-аспарату 3,00 г. Фармакотерапевтична група. Гепатотропні препарати. Код АТС А 05ВА 06. **Показання для застосування. Ампл:** симптоматичне лікування латентної та вираженої печінкової енцефалопатії; лікування супутніх захворювань і ускладнень, спричинених порушенням детоксикаційної функції печінки (наприклад, при цирозі печінки), із симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії. **Спосіб застосування та дози. Ампл:** застосовувати внутрішньовенно. Зазвичай доза становить до 4 ампул (40 мл) на добу. У разі прекоми або коми вводити до 8 ампул (80 мл) протягом 24 годин, залежно від тяжкості стану. Інфузійний концентрат Гепта-Мерц можна змішувати зі звичайними інфузійними розчинами. Вміст ампул слід змішувати з розчином для інфузії лише безпосередньо перед застосуванням. Перед введенням вміст ампул додати до 500 мл інфузійного розчину, але не слід розчиняти більше 6 ампул у 500 мл інфузійного розчину. Максимальна швидкість введення L-орнітину-L-аспарату становить 5 г/год (що відповідає вмісту 1 ампули). Курс лікування визначає лікар залежно від клінічного стану хворого. **Саше:** вміст 1–2 пакетики

розчинити у достатній кількості рідини (склянки води, чаю або соку). Розчин приймати всередину, 2–3 рази на день. Тривалість курсу визначається динамікою концентрації аміаку у крові та станом хворого. Курс лікування можна повторювати кожні 2–3 місяці. Немає клінічних даних щодо застосування Гепта-Мерц гранулят у дітей. **Фармакологічні властивості.** Фармакокінетика. L-орнітин-L-аспарат діє на два основні шляхи детоксикації амонію — синтез сечовини та синтез глутаміну — завдяки амінокислотам орнітину та аспартату. Синтез сечовини здійснюється в навіоловенозних гепатоцитах, в яких орнітин є активатором двох ферментів: орнітину 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 Гепта-Мерц звичайно добре переноситься. Можливі алергічні реакції до компонентів препарату, нудота, блювання. **Протипоказання.** Надчутливість до L-орнітину-L-аспарату чи будь-якого компонента препарату. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень креатиніну в сироватці вище 3 мг/100 мл). **Категорія відпуску.** Ампл.: за рецептом; саше: без рецепта. Р.Л. МОЗ України: UA/0039/02/01. **Виробник:** Мерц Фарма ГмБХ і Ко. KGaA / Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «АСІНО Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозиумах.**

UA-HEME-IMI-092021-003

