

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

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

www.gastro.org.ua

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY



*Збірнику
«Гастроентерологія»*

Том 59,
№ 1,
2025

www.mif-ua.com

ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



AKSAMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSAMED.UA

Ліцензія МОЗ України: серія АГ № 599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Гастроентерологія Gastroenterology

Gastroenterologia

Збірник наукових статей

Заснований у 1969 році

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 59, № 1, 2025

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 59, № 1, 2025

ISSN 2308-2097 (print)

ISSN 2518-7880 (online)

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

Зовнішні рецензенти:

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

Видання рекомендоване до друку та до поширення через мережу
Інтернет вченою радою ДУ «Інститут гастроентерології
НАМН України», протокол № 2 від 26.02.2025 р.

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.

Регістрація: ідентифікатор медіа R30-05636. Рішення Націо-
нальної ради України з питань телебачення та радіомовлення
№ 3137 від 28.11.2024

Українською та англійською мовами

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 9,42.
Тираж 3000 прим. Зам. 2025-gastro-95.

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Свідцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор — Степанов Юрій Миронович,

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

Редакційна колегія:

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

Bruno Vincenzi, MD, DSc, 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, DSc, 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., д.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», 2025
© Заславський О.Ю., 2025

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Gastroenterologia
Collection of Scientific Articles

Volume 59, № 1, 2025

ISSN 2308-2097 (print)

ISSN 2518-7880 (online)

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:

Slobozhanskyi ave., 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.jornal.ukr@gmail.com

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

External reviewers:

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

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 26.02.2025.

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.

Registration: Media identifier R30-05636. Decision of the National
Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting No. 3137
dated 28.11.2024

In Ukrainian and English

Folio 60×84/8. Printer's sheet 9,42.
Circulation 3000 copies. Order 2025-gastro-95.

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, DSc, PhD, Professor (Dnipro, Ukraine)

Editorial board:

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

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

Vysochyna I.L., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department
of Family Medicine of PGE Faculty of Dnipro State Medical
University (Dnipro, Ukraine)

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

Gubsk O.Yu., MD, DSc, 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, DSc, PhD, Deputy Research Director
of SI “Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine”
(Dnipro, Ukraine)

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

Mosiichuk L.M., MD, DSc, 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, DSc, PhD, Professor, Head of the Department
of Military Therapy of Ukrainian Military Medical Academy
of the MoD of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Potabashniy V.A., MD, DSc, PhD, 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, DSc, PhD, Professor, Head of the Department
of Propedeutics of Internal Disease of HSEI “Uzhhorod National
University” (Uzhhorod, Ukraine)

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

Kharchenko N.V., MD, DSc, 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, DSc, 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, DSc, PhD, Professor of the Department
of Medicine in Bogomolets National Medical University
(Kyiv, Ukraine)

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

Shypulin V.P., MD, DSc, PhD, 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, MD, DSc, 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», 2025
© Zaslavsky O.Yu., 2025

Спазмомен®

Отилонію бромід



ОТИЛОНІЮ БРОМІД

зменшує основні симптоми
синдрому подразненого кишечника -
абдомінальний біль та здуття в животі¹

запобігає загостренню синдрому
подразненого кишечника після
відміни лікування²

добре переноситься²



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

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

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

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

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

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

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

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

Тел.: +38 (044) 494-33-88.

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Патологія верхніх відділів
травного каналу

*Бабій О.М., Галінська А.М.,
Пролом Н.В., Галінський О.О.*
Біохімічний склад рефлюксату в слині
та шлунковому соку у хворих
з неспроможністю фізіологічної кардії
при грижах стравохідного отвору діафрагми
в умовах воєнного стану 7

Мосійчук Л.М., Кленіна І.А., Петішко О.П.
Особливості ліпідного обміну
у пацієнтів з ерозивним езофагітом
у період воєнного стану 14

Палій І.Г., Заїка С.В., Капітун А.Г., Музичук О.М.
Пепсиноген І як маркер ризику деструкції
слизової оболонки шлунка
в *Helicobacter pylori*-інфікованих пацієнтів,
які приймають ацетилсаліцилову кислоту 23

*Скрипник І.М., Городницька І.М.,
Маслова Г.С., Филенко Б.М.*
Оптимізація лікування гастроєзофагеальної
рефлюксної хвороби в осіб молодого віку:
роль та місце ребаміпіду 31

*Чернявський В.В., Байло А.Є., Гвоздецька Л.С.,
Тіщенко В.В., Павловський Л.Л., Решотко Д.О.*
Оцінка ефективності та безпеки різних схем
ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori*
під час пандемії COVID-19
та в післяпандемічний період в Україні:
ретроспективне обсерваційне дослідження 38

Патологія печінки
і жовчовивідної системи

Жайворонок М.М., Мостовий С.Є., Сафонова О.М.
Вплив стеатозу печінки на тяжкість
перебігу COVID-19 у хворих
на хронічний коронарний синдром 45

*Степанов Ю.М., Діденко В.І., Кленіна І.А.,
Татарчук О.М., Петішко О.П., Кислова Р.М.*
Оцінка стану тонкокишкової мікробіоти,
про- та протизапальних цитокінів,
коротколанцюгових жирних кислот
при метаболічно-асоційованій
стеатотичній хворобі печінки в пацієнтів
з імунною відповіддю на SARS-CoV-2 52

Original Researches

Pathology of Upper
Gastrointestinal Tract

*O.M. Babii, A.M. Halinska,
N.V. Prolom, O.O. Halinskyi*
Biochemical composition of refluxate
in saliva and gastric juice in patients
with physiological cardia insufficiency
and hiatal hernias under
martial law conditions 7

L.M. Mosiychuk, I.A. Klenina, O.P. Petishko
Features of lipid metabolism in patients
with erosive esophagitis during
the period of martial law 14

I.G. Paliy, S.V. Zaika, A.G. Kapitun, O.M. Muzychuk
Pepsinogen I as a marker of risk
of gastric mucosal cell destruction
in *Helicobacter pylori*-infected patients
taking acetylsalicylic acid 23

*I.M. Skrypnyk, I.M. Gorodnytska,
G.S. Maslova, B.M. Fylenko*
Optimizing the treatment for gastroesophageal
reflux disease in young people:
the role and place of rebamipide 31

*V.V. Cherniavskiy, A.Ye. Baylo, L.S. Hvozdetzka,
V.V. Tishchenko, L.L. Pavlovskiy, D.O. Reshotko*
Evaluation of the efficacy and safety
of different regimens for *Helicobacter pylori*
eradication therapy during the COVID-19
pandemic and post-pandemic period in Ukraine:
a retrospective observational study 38

Pathology of Liver
and Biliary Excretion System

M.M. Zhaivoronok, S.Ye. Mostovyi, O.M. Safonova
The impact of liver steatosis
on the severity of COVID-19 in patients
with chronic coronary syndrome 45

*Yu.M. Stepanov, V.I. Didenko, I.A. Klenina,
O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko, R.M. Kyslova*
Evaluation of the state of small intestinal
microbiota, pro- and anti-inflammatory
cytokines, short-chain fatty acids
in metabolic dysfunction-associated
steatotic liver disease in patients
with immune response to SARS-CoV-2 52

Патологія кишечника

Степанов Ю.М., Стойкевич М.В.,
Татарчук О.М., Тарасова Т.С.
Особливості експресії інтерлейкіну-17
та інтерлейкіну-23 у хворих із запальними
захворюваннями кишечника 59

Bowel Pathology

Yu.M. Stepanov, M.V. Stoikevych,
O.M. Tatarchuk, T.S. Tarasova
Features of interleukin-17
and interleukin-23 expression in patients
with inflammatory bowel diseases 59

Огляди та лекції

Чистик Т.
Мінімальна печінкова енцефалопатія:
чому важливо своєчасно
встановити діагноз? 65

Чистик Т.
Можливості ерадикації
Helicobacter pylori та профілактика
антибіотикоасоційованих діарей
у сучасних умовах 69

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.
Посттрансляційні модифікації гістонів,
що асоційовані з розвитком метаболічно
асоційованої жирової хвороби печінки.
Частина 3. Ацетилювання гістонів 80

Reviews and Lectures

T. Chistyuk
Minimal hepatic encephalopathy:
why is it important to make
a timely diagnosis? 65

T. Chistyuk
Options for *Helicobacter pylori*
eradication and prevention
of antibiotic-associated diarrhea
in current conditions 69

O.E. Abaturov, A.O. Nikulina
Histones post-translational modifications
associated with the development of metabolic
dysfunction-associated fatty liver disease.
Part 3. Histone acetylation 80

Клінічний випадок

Ягмур В.Б., Завгородня Н.Ю., Меланіч С.Л.,
Бабій О.М., Ляпичева К.П., Тарабаров С.О.,
Кушнір М.Д., Попок Д.В., Дементій Н.П.
Ускладнений перебіг портальної гіпертензії
на тлі первинного мієлофіброзу:
клінічний випадок 74

Case Report

V.B. Yagmur, N.Yu. Zavhorodnia, S.L. Melanich,
O.M. Babii, K.P. Lyapicheva, S.O. Tarabarov,
M.D. Kushnir, D.V. Popok, N.P. Dementiy
Complicated course of portal hypertension
on the background of primary myelofibrosis:
a clinical case 74

Історія медицини

Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В.
Родина Крикентів:
з Литви — на береги Дніпра 92

History of Medicine

M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov
The family of Krikents:
from Lithuania — to the banks of the Dnieper 92

Бабій О.М., Галінська А.М., Пролом Н.В., Галінський О.О.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Біохімічний склад рефлюксату в слині та шлунковому соку у хворих з неспроможністю фізіологічної кардії при грижах стравохідного отвору діафрагми в умовах воєнного стану

Резюме. Актуальність. Грижа стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) і неспроможність фізіологічної кардії призводять до змін біохімічного складу шлункового соку і слини, що впливає на перебіг рефлюксної хвороби і стан слизової оболонки. Дослідження біохімічних маркерів, таких як пепсин, жовчні кислоти, загальний кальцій і оксид азоту (NOx), дозволяє точніше діагностувати типи рефлюксу, оцінити ступінь ураження слизової оболонки, а також виявити особливості патогенезу захворювання у військовослужбовців (ВС) і не військовослужбовців (не-ВС), що сприятиме розробці оптимальних підходів до діагностики та лікування.

Мета: оцінити біохімічний склад рефлюксату при грижах стравохідного отвору діафрагми в умовах воєнного стану шляхом дослідження слини та шлункового соку. **Матеріали та методи.** Дослідження проведено серед 66 пацієнтів з ГСОД, які були розподілені за типами ГСОД: 30 військовослужбовців: I тип — аксіальна ГСОД ($n = 11$) і II тип — параезофагеальна ГСОД ($n = 19$); 36 не-ВС: I тип — аксіальна ГСОД ($n = 22$) і II тип — параезофагеальна ГСОД ($n = 14$). Біохімічні дослідження слини та шлункового соку включали вимірювання рН, визначення концентрації пепсину, жовчних кислот, загального кальцію, NOx. **Результати.** У ВС із ГСОД спостерігалось зростання рН і зниження концентрації пепсину, що вказувало на гіпоацидність. У не-ВС при ГСОД I типу ці зміни були більш вираженими. Вміст жовчних кислот у шлунковому соку був підвищений у всіх групах, особливо у ВС із ГСОД II типу, що свідчило про лужний рефлюкс. У слині ВС спостерігалось значне збільшення концентрації жовчних кислот, що є ознакою агресивного рефлюксу, тоді як у не-ВС більш виражено змінювався рівень рН і знижувалась концентрація пепсину. Концентрація NOx у ВС при ГСОД II типу значно перевищувала контрольні значення, що свідчило про активні запальні процеси. **Висновки.** Отримані результати підтверджують, що в пацієнтів з неспроможністю фізіологічної кардії при ГСОД склад рефлюксату, механізми й особливості перебігу рефлюксної хвороби різнилися залежно від типу ГСОД і професійного статусу пацієнта. Лужний рефлюксат, висока концентрація оксиду азоту і загального кальцію є домінуючою ознакою при ГСОД II типу, особливо у ВС, тоді як кислотний рефлюксат частіше спостерігався у ВС із неспроможністю фізіологічної кардії при ГСОД I типу. Отримані дані вказують на необхідність індивідуального підходу до діагностики й лікування пацієнтів залежно від складу рефлюксату.

Ключові слова: неспроможність фізіологічної кардії; грижа стравохідного отвору діафрагми; слина; шлунковий сік; біохімічні показники

Вступ

Функціональні порушення шлунково-кишкового тракту є актуальною медичною проблемою як серед військовослужбовців (ВС), так і серед цивільного населення. Високий рівень стресу, нерегулярний режим харчування, особливості професійної діяльності та спо-

сіб життя можуть суттєво впливати на роботу травної системи, спричиняючи різні патологічні стани, зокрема функціональну неспроможність фізіологічної кардії (ФК) у поєднанні з грижею стравохідного отвору діафрагми (ГСОД). Це порушення може призводити до розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби

(ГЕРХ) [1], запальних змін у слизовій оболонці стравоходу та інших ускладнень, які негативно позначаються на якості життя пацієнтів.

Військовослужбовці через специфіку своєї діяльності частіше піддаються екстремальним фізичним і психологічним навантаженням, що підвищує ризик розвитку захворювань шлунково-кишкового тракту. Дослідження показують, що шлунково-кишкові симптоми є дуже поширеними серед новобранців і мають позитивну кореляцію з рівнем депресії та тривожності [2]. Це підтверджує важливість комплексного підходу до вивчення змін у роботі травної системи військовослужбовців, включно з аналізом біохімічних характеристик шлункового соку і слини.

Водночас серед цивільного населення спостерігається значна поширеність функціональних розладів шлунково-кишкового тракту, які також можуть бути пов'язані зі стресом, незбалансованим харчуванням та іншими факторами [3].

Отже, дослідження біохімічних особливостей шлункового соку та слини у військовослужбовців і цивільних осіб із функціональною неспроможністю ФК при ГСОД має важливе значення для розробки ефективних заходів профілактики та лікування цієї патології. Аналіз змін у складі біологічних рідин дозволить створити персоналізовані підходи до корекції порушень травної системи залежно від особливостей професійної діяльності, способу життя і впливу стресових факторів.

Огляд біомаркерів слини та шлункового соку (рН, пепсин, жовчні кислоти, загальний кальцій, оксид азоту (NOx)) з метою діагностики захворювань стравоходу є перспективним напрямком у сучасній гастроентерології. Пепсин, один із ключових елементів, є ендопептидазою, яка відіграє важливу роль у процесі розщеплення білків на амінокислоти в шлунку [4]. Це фермент, який утворюється з пепсиногену під дією кислотного середовища в шлунку, зокрема при низькому рН. Пепсин є особливо важливим у патогенезі пептичного езофагіту, який є одним із проявів неспроможності ФК. Дослідження показують, що пепсин може бути корисним біомаркером для діагностики цих порушень, оскільки його наявність у слині або іншому середовищі організму може свідчити про підвищену активність рефлюксних процесів [5, 6]. Наприклад, у дослідженні [7] було виявлено, що пепсин здатний активно розщеплювати білкові структури, при цьому відзначено його участь у розвитку езофагіту, пов'язаного з анатомо-топографічними та функціональними порушеннями ФК.

Однак використання пепсину як біомаркера для діагностики не завжди є ефективним. У дослідженні [8] було зазначено, що аналіз пепсину в слині не завжди дає точну діагностичну картину і може мати певні обмеження. Це обумовлено різними факторами, такими як індивідуальні особливості пацієнтів, варіативність рН слини, а також нестабільність пепсину в різних середовищах. Незважаючи на це, наявність пепсину в різних рідинах організму, таких як слизова оболонка гортані, синусів, трахеї, і навіть у бронхоальвеолярному лаважі свідчить про його потенціал як важливого діагностичного показника у випадках патологічного рефлюксу.

Цю роль підтверджують дослідження [9], а також [10], у яких було встановлено значний вплив пепсину на розвиток респіраторних і ларингеальних ускладнень у пацієнтів з анатомо-топографічними і функціональними порушеннями ФК [11, 12].

Жовчні кислоти є іншим важливим фактором, який впливає на епітелій стравоходу при рефлюксі. Вони можуть пошкоджувати слизову оболонку, що призводить до хімічного опіку і підвищення ризику розвитку таких ускладнень, як стравохід Барретта або ерозивно-виразковий езофагіт. Концентрація жовчних кислот у слині розглядається як біомаркер неспроможності ФК [6, 13]. Зокрема, дослідження [14] продемонструвало, що виявлення жовчних кислот у слині може бути корисним для оцінки ступеня ураження стравоходу.

На додаток до пепсину і жовчних кислот важливу роль у діагностиці захворювань стравоходу відіграє рівень рН у слині й шлунковому соку. Ацидоз, або підвищена кислотність, є типовим симптомом неспроможності фізіологічної кардії і може бути використаний як маркер. Вимірювання рН слини дозволяє оцінити ступінь кислотності в ротовій порожнині та потенційний ризик рефлюксу [15]. Загальний кальцій та оксид азоту (NOx) також залучені до процесів запалення й оксидативного стресу, які можуть посилювати пошкодження епітелію стравоходу і сприяти прогресуванню неспроможності ФК.

Отже, аналіз біомаркерів, таких як пепсин, жовчні кислоти, рН, загальний кальцій та оксид азоту, є важливим інструментом у діагностиці неспроможності ФК, зокрема, при ГЕРХ, ГСОД. Хоча кожен із цих біомаркерів має свої обмеження, їхнє комплексне використання може підвищити точність діагностики й розуміння механізмів розвитку цих порушень і їх ускладнень.

Мета дослідження: оцінити біохімічний склад рефлюксату при грижах стравохідного отвору діафрагми в умовах воєнного стану шляхом дослідження слини та шлункового соку.

Матеріали та методи

Біохімічні дослідження слини та шлункового соку проведені в 66 пацієнтів з неспроможністю ФК при ГСОД, яких розподіляли за типами ГСОД: 30 військово-службовців — ГСОД I типу, аксіальна (n = 11) і ГСОД II типу, параезофагеальна (n = 19); 36 невійськово-службовців (не-ВС) — ГСОД I типу, аксіальна (n = 22) і ГСОД II типу, параезофагеальна (n = 14), які перебували на стаціонарному лікуванні в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Контрольну групу становили здорові добровольці (n = 15). Шлунковий сік ендоскопічно аспірували під час проведення відеоезофагогастроуденоскопії, збір слини проводився за загальноприйнятими методами, вранці натще одразу після сну, у позі лежачи на лівому боці.

Концентрацію пепсину визначали за реакцією розщеплення гемоглобіну з оцінкою утворених амінокислот (тирозину і триптофану) за допомогою реактиву Фоліна. рН слини вимірювали рН-метром ЛПУ-01. Концентрацію оксиду азоту (NOx) за рівнем стабільних метаболітів визначали через відновлення нітратів до нітритів з подальшим спектрофотометричним ана-

лізом. Концентрацію загального кальцію визначали за реакцією з о-крезолфталейном комплексом («Філісіт-Діагностика»). Концентрацію жовчних кислот оцінювали за методом Рейнхольда і Вілсона.

Для статистичного аналізу використовували дескриптивну статистику: порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерій Стьюдента) за нормального розподілу даних ознак. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$. При порівнянні якісних показників використовувався точний критерій Фішера. Усі вихідні дані вводили в базу даних, побудовану за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2010.

Результати

При дослідженні біохімічних показників шлункового соку у ВС і не-ВС із неспроможністю ФК при ГСОД діагностовано відмінності порівняно з контрольною групою (табл. 1, 2).

Показник рН у шлунковому соку у ВС із ГСОД I типу був підвищеним до $(3,77 \pm 0,80)$, а у ВС із ГСОД II типу — до $(3,96 \pm 0,53)$ ($p < 0,05$), що свідчило про зниження кислотоутворюючої функції. Подібні зміни спостерігались у не-ВС, у яких рН при ГСОД I типу становив $(4,45 \pm 0,68)$ ($p < 0,05$), а при ГСОД II типу — $(2,45 \pm 0,59)$, що наближалось до контрольних значень.

Концентрація пепсину в шлунковому соку ВС із ГСОД I типу дорівнювала $(0,74 \pm 0,28)$ мг/мл, а при ГСОД II типу — $(0,89 \pm 0,22)$ мг/мл ($p < 0,05$), що вказувало на активне травлення білків. У не-ВС ці показники мали тенденцію до підвищення.

Концентрація жовчних кислот у шлунковому соку ВС із ГСОД I типу становила $(0,22 \pm 0,03)$ ммоль/л ($p < 0,05$), а при ГСОД II типу — $(0,27 \pm 0,12)$ ммоль/л, що свідчило про лужний рефлюкс.

Концентрація NOx у ВС при ГСОД II типу значно перевищувала контрольні значення — $(255,40 \pm 65,31)$ мкмоль/л ($p < 0,05$), що свідчило про активні запальні процеси.

Аналіз біохімічних показників шлункового соку в не-ВС із неспроможністю ФК при ГСОД виявив суттєві відмінності між групами досліджуваних пацієнтів і контрольною групою.

Значення рН шлункового соку в не-ВС із ГСОД I типу дорівнювало $(4,45 \pm 0,68)$ ($p < 0,05$), що вірогідно перевищувало контрольні показники $(2,06 \pm 0,41)$. У не-ВС із ГСОД II типу рН був нижчим $(2,45 \pm 0,59)$, $p < 0,05$, але відрізнявся від контролю.

Концентрація пепсину в не-ВС із ГСОД I типу була найвищою серед досліджуваних груп $((1,01 \pm 0,28)$ мг/мл, $p < 0,05$), що у 2,6 раза перевищувало контрольні значення $((0,39 \pm 0,10)$ мг/мл). У не-ВС із ГСОД II типу концентрація пепсину також була підвищена $((0,57 \pm 0,22)$ мг/мл), проте статистично значущих відмінностей порівняно з контролем не виявлено.

Концентрація жовчних кислот у шлунковому соку не-ВС із ГСОД I типу становила $(0,27 \pm 0,05)$ ммоль/л ($p < 0,05$), що перевищувало контрольні значення $((0,12 \pm 0,01)$ ммоль/л). Аналогічно, у не-ВС при ГСОД II типу концентрація жовчних кислот дорівнювала $(0,30 \pm 0,11)$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Таблиця 1 — Особливості біохімічних показників шлункового соку у ВС із неспроможністю ФК при ГСОД

Показник у шлунковому соку	Контроль M ± m (min; max) (n = 15)	Військовослужбовці	
		ГСОД I типу M ± m (min; max) (n = 11)	ГСОД II типу M ± m (min; max) (n = 19)
рН	2,06 ± 0,41 (1,1; 4,15)	3,77 ± 0,80 (1,30; 6,60)	3,96 ± 0,53* (1,00; 7,00)
Пепсин, мг/мл	0,39 ± 0,10 (0,16; 0,88)	0,74 ± 0,28 (0,00; 1,77)	0,89 ± 0,22* (0,00; 2,99)
Жовчні кислоти, ммоль/л	0,12 ± 0,01 (0,10; 0,13)	0,22 ± 0,03* (0,11; 0,30)	0,27 ± 0,12 (0,08; 2,11)
Загальний кальцій, ммоль/л	1,04 ± 0,14 (0,60; 1,58)	1,03 ± 0,12 (0,63; 1,59)	1,09 ± 0,15 (0,24; 2,33)
NOx, мкмоль/л	104,41 ± 15,98 (58,82; 144,12)	98,43 ± 20,03 (50,00; 142,65)	255,40 ± 65,31* [#] (52,94; 852,94)

Примітки: * — $p < 0,05$ — вірогідність розходжень з показниками контрольної групи; [#] — $p < 0,05$ — вірогідність розходжень з показниками ВС із ГСОД I типу.

Таблиця 2 — Особливості біохімічних показників шлункового соку невійськовослужбовців з неспроможністю ФК при ГСОД

Показник у шлунковому соку	Контроль M ± m (min; max) (n = 15)	Невійськовослужбовці	
		ГСОД I типу M ± m (min; max) (n = 22)	ГСОД II типу M ± m (min; max) (n = 14)
рН	2,06 ± 0,41 (1,1; 4,15)	4,45 ± 0,68* (0,86; 9,20)	2,45 ± 0,59 [#] (0,90; 5,15)
Пепсин, мг/мл	0,39 ± 0,10 (0,16; 0,88)	1,01 ± 0,28* (0,00; 3,27)	0,57 ± 0,22 (0,00; 1,77)
Жовчні кислоти, ммоль/л	0,12 ± 0,01 (0,10; 0,13)	0,27 ± 0,05* (0,09; 0,76)	0,30 ± 0,11 (0,08; 1,06)
Загальний кальцій, ммоль/л	1,04 ± 0,14 (0,60; 1,58)	1,01 ± 0,12 (0,24; 2,17)	1,25 ± 0,15 (0,63; 2,03)
NOx, мкмоль/л	104,41 ± 15,98 (58,82; 144,12)	93,93 ± 29,66 (0,11; 438,24)	101,05 ± 27,46 (44,12; 205,88)

Примітки: * — $p < 0,05$ — вірогідність розходжень з показниками контрольної групи; [#] — $p < 0,05$ — вірогідність розходжень з показниками не-ВС із ГСОД I типу.

Концентрація загального кальцію у досліджуваних групах не мала суттєвих відмінностей від контрольних показників.

Концентрація оксиду азоту (NOx) у не-ВС із ГСОД I і II типів була без вірогідних змін порівняно з контролем ((93,93 ± 29,66) мкмоль/л і (101,05 ± ± 27,46) мкмоль/л відповідно).

При дослідженні біохімічних показників слини у ВС і не-ВС із неспроможністю ФК при ГСОД діагностовано значні зміни низки параметрів (табл. 3, 4).

У ВС із неспроможністю ФК при ГСОД рН слини був підвищеним до (6,85 ± 0,29) при ГСОД I типу і до (6,79 ± 0,12) при ГСОД II типу, однак ці показники не досягали статистично значущої різниці порівняно з контрольною групою (p > 0,05). У не-ВС також не було суттєвих змін рН, хоча при ГСОД I типу відзначено статистично значуще збільшення на 6,2 % (6,99 ± 0,12, p < 0,05).

Концентрація пепсину в слині ВС із неспроможністю ФК при ГСОД була зниженою: при ГСОД I типу — до (19,97 ± 10,32) мкг/мл, а при ГСОД II типу — до (14,30 ± 5,32) мкг/мл. Аналогічно в не-ВС концентрація пепсину також була нижчою — (22,49 ± 6,82) мкг/мл при ГСОД I типу і (10,80 ± 2,16) мкг/мл при ГСОД II типу.

Концентрація жовчних кислот у слині ВС із неспроможністю ФК при ГСОД I типу була підвищеною на 34 % ((105,00 ± 10,04) мкмоль/л, p < 0,05), що свідчило про наявність лужного рефлюксу. При ГСОД II типу статистично значущих змін не спостерігалось. У не-ВС концентрація жовчних кислот також була підвищеною, але без досягнення рівня статистичної значущості.

Концентрація загального кальцію в слині була нижчою на 11,5 % у ВС із неспроможністю ФК при ГСОД I типу ((1,42 ± 0,21) ммоль/л, p > 0,05) і значно вищою при ГСОД II типу ((2,08 ± 0,24) ммоль/л, p < 0,05). У не-ВС аналогічні зміни, хоча відмінності не досягали статистичної значущості.

Концентрація NOx у слині ВС із неспроможністю ФК при ГСОД II типу була без значних змін, тоді як у не-ВС із ГСОД II типу спостерігалось підвищення NOx у 5,9 раза ((163,23 ± 92,03) мкмоль/л, p < 0,05), що свідчило про активний запальний процес.

Аналіз даних, поданих на рис. 1, дозволяє визначити особливості рефлюксату в пацієнтів з неспроможністю ФК при ГСОД.

Ознаки лужного рефлюксату діагностовано в 1,7 раза частіше у ВС із неспроможністю ФК при ГСОД I типу (54,5 %) порівняно з не-ВС при ГСОД I типу (31,6 %), тоді як у ВС і не-ВС при ГСОД II типу вірогідних відмінностей не спостерігалось — 63,6 проти 64,3 % випадків.

Взагалі ознаки лужного рефлюксату при неспроможності ФК при ГСОД II типу діагностовано в 63,9 % випадків, тоді як при ГСОД I типу — у 40,0 % випадків, що було частіше в 1,6 раза.

Ознаки змішаного рефлюксату в не-ВС із неспроможністю ФК при ГСОД I типу діагностовано у 21,1 % випадків, що у 2,3 і 4,7 раза частіше, ніж у ВС із ГСОД I типу (9,1 %) і II типу (4,5 %) відповідно.

Взагалі ознаки змішаного рефлюксату при неспроможності ФК при ГСОД I типу діагностовано у 16,7 % випадків, тоді як при ГСОД II типу — у 5,6 % випадків, що було частіше в 3 рази.

Таблиця 3 — Особливості біохімічних показників слини у військовослужбовців з неспроможністю ФК при ГСОД

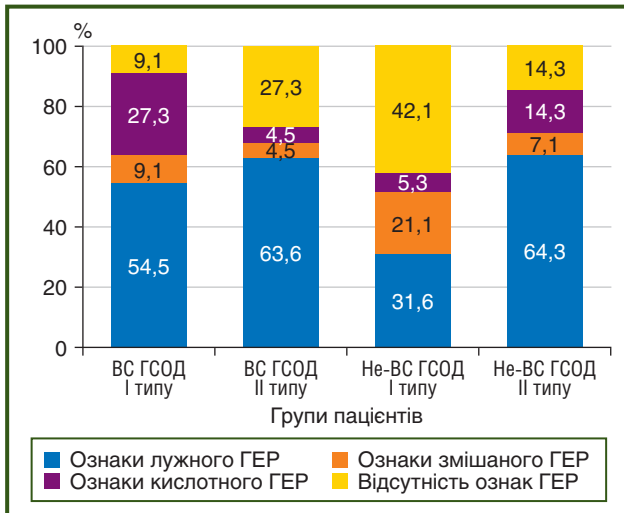
Показник у слині	Контроль M ± m (min; max) (n = 15)	Військовослужбовці	
		ГСОД I типу M ± m (min; max) (n = 11)	ГСОД II типу M ± m (min; max) (n = 19)
рН	6,58 ± 0,14 (5,50; 7,20)	6,85 ± 0,29 (6,20; 8,70)	6,79 ± 0,12 (6,05; 7,90)
Пепсин, мкг/мл	28,48 ± 16,30 (0,01; 0,22)	19,97 ± 10,32 (0,00; 103,40)	14,30 ± 5,32 (0,00; 137,00)
Жовчні кислоти, мкмоль/л	78,30 ± 6,75 (0,04; 0,12)	105,00 ± 10,04* (53,00; 158,00)	95,00 ± 6,64 (35,00; 137,00)
Загальний кальцій, ммоль/л	1,60 ± 0,24 (0,80; 3,03)	1,42 ± 0,21 (0,28; 2,13)	2,08 ± 0,24# (1,04; 5,71)
NOx, мкмоль/л	27,61 ± 9,43 (7,35; 82,35)	22,36 ± 9,01 (4,41; 94,12)	27,46 ± 10,73 (0,29; 165,71)

Примітки: * — p < 0,05 — вірогідність розходжень з показниками контрольної групи; # — p < 0,05 — вірогідність розходжень з показниками ВС із ГСОД I типу.

Таблиця 4 — Особливості біохімічних показників слини в невійськовослужбовців з неспроможністю ФК при ГСОД

Показник у слині	Контроль M ± m (min; max) (n = 15)	Невійськовослужбовці	
		ГСОД I типу M ± m (min; max) (n = 22)	ГСОД II типу M ± m (min; max) (n = 14)
рН	6,58 ± 0,14 (5,50; 7,20)	6,99 ± 0,12* (6,20; 7,70)	6,76 ± 0,27 (5,70; 8,35)
Пепсин, мкг/мл	28,48 ± 16,30 (0,01; 0,22)	22,49 ± 6,82 (7,50; 126,20)	10,80 ± 2,16 (0,00; 20,02)
Жовчні кислоти, мкмоль/л	78,30 ± 6,75 (0,04; 0,12)	80,44 ± 7,02 (35,00; 141,00)	92,17 ± 7,10 (35,00; 123,00)
Загальний кальцій, ммоль/л	1,60 ± 0,24 (0,80; 3,03)	1,56 ± 0,19 (0,31; 3,56)	1,96 ± 0,34 (0,20; 3,28)
NOx, мкмоль/л	27,61 ± 9,43 (7,35; 82,35)	85,26 ± 39,00 (4,41; 617,65)	163,23 ± 92,03 (4,41; 842,65)

Примітка. * — p < 0,05 — вірогідність розходжень з показниками контрольної групи.



Примітка. ГЕР — гастроєзофагеальний рефлюкс.

Рисунок 1. Оцінка біохімічного складу рефлюксату за даними показників слини у хворих з неспроможністю ФК при ГСОД

Ознаки кислотного рефлюксату діагностовано у 5,2 раза частіше у ВС із неспроможністю ФК при ГСОД I типу (27,3 %), ніж у не-ВС при ГСОД I типу (5,3 %), тоді як у ВС із ГСОД II типу (4,5 %) вони зустрічалися в 3,2 раза рідше, ніж у не-ВС із ГСОД II типу (14,3 %).

Взагалі ознаки кислотного рефлюксату при ГСОД I типу діагностовано в 13,3 % випадків, тоді як при ГСОД II типу — у 8,3 % випадків.

Отже, при аналізі рефлюксату при ГСОД встановлено, що частіше виникав лужний рефлюксат порівняно зі змішаним і кислотним рефлюксатом: при ГСОД I типу — в 2,4 і 3,0 раза, а при ГСОД II типу — в 11,5 і 7,7 раза відповідно.

Відсутність ознак рефлюксату в слині спостерігалася частіше в 4,6 раза серед не-ВС при ГСОД I типу (42,1% у не-ВС проти 9,1% у ВС), тоді як серед ВС при ГСОД II типу — в 1,9 раза частіше порівняно з не-ВС при ГСОД II типу (27,3 % проти 14,3 %).

Обговорення

Отримані результати свідчать про виражені зміни біохімічних характеристик шлункового соку у ВС із неспроможністю ФК при ГСОД, що є наслідком патологічного рефлюксу і порушення бар'єрної функції ФК.

Підвищення рН у шлунковому соку пацієнтів з неспроможністю ФК при ГСОД I і II типів свідчило про гіпоацидність і порушення кислотоутворюючої функції, що спричинене тривалим рефлюксом жовчі та змінами слизової оболонки шлунка. При цьому у не-ВС із ГСОД II типу рівень рН залишався ближчим до контрольних значень, що вказувало на меншу вираженість функціональних змін.

Підвищення концентрації жовчних кислот у шлунковому соку підтверджувало наявність патологічного дуоденогастрального рефлюксу, що сприяло розвитку гастриту та атрофічних змін слизової оболонки. Висока концентрація NOx у шлунковому соку ВС із неспроможністю ФК при ГСОД II типу пов'язана з активними запальними процесами й оксидативним стресом.

У ВС із ГСОД I типу підвищення рН при одночасному зростанні рівня пепсину вказувало на гіпоацидність при збереженій пептичній активності, що сприяло розвитку кислотного рефлюксу.

У ВС і не-ВС із ГСОД II типу відзначалося помірне збільшення концентрації жовчних кислот, що свідчило про домінування лужного рефлюксу і порушення дуоденогастральної координації.

Підвищення концентрації NOx у ВС із ГСОД II типу свідчило про наявність активного запального процесу в слизовій оболонці шлунка внаслідок тривалого впливу агресивних факторів рефлюксу. Водночас у не-ВС таких змін не спостерігалось, що вказувало на відмінності в перебігу захворювання залежно від професійної діяльності та факторів зовнішнього середовища.

Отже, зміни біохімічного складу шлункового соку в не-ВС із неспроможністю ФК при ГСОД I типу свідчили про активний кислотний рефлюкс, тоді як у не-ВС при ГСОД II типу наявні ознаки домінування лужного рефлюксу. Виявлені відмінності в концентрації оксиду азоту дозволяють припустити активний запальний процес, пов'язаний з неспроможністю ФК при ГСОД II типу, що потребує подальших досліджень.

Отримані результати свідчать про суттєві зміни біохімічних характеристик рефлюксату у ВС і не-ВС із неспроможністю ФК при ГСОД.

За літературними даними, відсутність значущих відмінностей у рН слини між пацієнтами з неспроможністю ФК при ГСОД і контрольною групою [15, 16] свідчить про те, що рН слини не є ключовим маркером для діагностики неспроможності ФК [17, 18]. У нашому дослідженні спостерігалось підвищення рН слини при ГСОД I типу в не-ВС, що свідчить про зниження кислотного впливу, що може бути пов'язане зі зниженими рівнями пепсину. Зниження концентрації пепсину у ВС і не-ВС може свідчити про менш виражений шлунковий рефлюкс або компенсаторні механізми нейтралізації кислоти.

Підвищені рівні жовчних кислот у ВС із ГСОД I типу свідчать про активний лужний рефлюкс, що може спричиняти ушкодження слизової оболонки стравоходу [19]. Виявлене зниження рівня кальцію в пацієнтів з ГСОД I типу і його підвищення при ГСОД II типу може вказувати на різні ступені метаболічної адаптації [20].

Отже, отримані результати підтверджують, що біохімічні показники слини можна використовувати як потенційні маркери для оцінки рефлюксату при ГСОД, що можна застосовувати при розробці діагностичних і лікувальних алгоритмів.

Отримані результати демонструють, що ВС із ГСОД II типу мали найбільшу частоту лужного рефлюксу (63,6 %). У не-ВС із неспроможністю ФК при ГСОД II типу також виявлена висока частота лужного рефлюксу (64,3 %). Разом з тим у не-ВС із ГСОД I типу частота лужного рефлюксу була значно нижче (31,6 %).

Кислотний рефлюкс частіше діагностовано у ВС із ГСОД I типу (27,3 %), що пов'язано з більш вираженим впливом шлункового вмісту на слизову оболонку стравоходу і потребувало диференційованого підходу до лікування.

Ознаки змішаного рефлюксату частіше зустрічалися в не-ВС із ГСОД І типу (21,1 %), що свідчило про складніші механізми рефлюксного ураження.

Відсутність ознак рефлюксату в слині не-ВС із ГСОД І типу (42,1 %) порівняно з ВС із ГСОД І типу (9,1 %) є цікавим спостереженням, яке може вказувати на компенсаторні механізми або менш виражений розвиток патології в даній когорті.

Висновки

Отримані результати підтверджують, що в пацієнтів з неспроможністю фізіологічної кардії при ГСОД склад рефлюксату, механізми й особливості перебігу рефлюксної хвороби різнилися залежно від типу ГСОД і професійного статусу пацієнта. Лужний рефлюксат, висока концентрація оксиду азоту й загального кальцію є домінуючою ознакою при ГСОД ІІ типу, особливо у ВС, тоді як кислотний рефлюксат частіше спостерігався у ВС із неспроможністю ФК при ГСОД І типу. Отримані дані вказують на необхідність індивідуального підходу до діагностики та лікування пацієнтів залежно від складу рефлюксату.

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 (номер держреєстрації 0119U102471). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів. Бабій О.М. — дизайн дослідження, суттєве редагування статті та оформлення таблиць; Галінська А.М. — написання та оформлення статті, виконання біохімічних досліджень та їх аналіз, первинна статистична обробка; Галінський О.О. — статистична обробка даних, редагування статті; Пролом Н.В. — ендоскопічний забір матеріалу.

Список літератури

1. Babii OM, Prolom NV, Shevchenko BF, Halinska AM, Poliakov NV, Pakholka OV. Diagnosis and correction of complications of insufficiency of anti-reflux function of the physiological cardia in hiatal hernias. *World Biol Med*. 2022 Jan;24(1):30-38. doi: 10.26724/2079-8334-2022-4-82-20-25.
2. Liu T, Liu J, Ma S, Wang X, Guo X, Qi X. Association of Gastrointestinal Symptoms with Depression and Anxiety in Recruits: A Validation Cross-Sectional Study. *Adv Ther*. 2024 Aug;41(8):3173-3182. doi: 10.1007/s12325-024-02911-z.
3. Greene-Cramer B, Summers A, Lopes-Cardozo B, Husain F, Couture A, Bilukha O. Noncommunicable disease burden among conflict-affected adults in Ukraine: A cross-sectional study of prevalence, risk factors, and effect of conflict on severity of disease and access to care. *PLoS One*. 2020 Apr 21;15(4):e0231899. doi: 10.1371/journal.pone.0231899.
4. Heda R, Toro F, Tombazzi CR. Physiology, Pepsin. 2023 May 1. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
5. Samuels TL, Johnston N. Pepsin in gastroesophageal and extraesophageal reflux: molecular pathophysiology and diagnostic utility. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Dec;28(6):401-409. doi: 10.1097/MOO.0000000000000664.

6. Argüero J, Sifrim D. Pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease: implications for diagnosis and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024 Apr;21(4):282-293. doi: 10.1038/s41575-023-00883-z.
7. Guo Z, Wu H, Jiang J, Zhang C. Pepsin in Saliva as a Diagnostic Marker for Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2018 Dec 31;24:9509-9516. doi: 10.12659/MSM.913978.
8. Zhang M, Chia C, Stanley C, Phyland DJ, Paddle PM. Diagnostic Utility of Salivary Pepsin as Compared With 24-Hour Dual pH/Impedance Probe in Laryngopharyngeal Reflux. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Feb;164(2):375-380. doi: 10.1177/0194599820951183.
9. Du X, Wang F, Hu Z, Wu J, Wang Z, Yan C, Zhang C, Tang J. The diagnostic value of pepsin detection in saliva for gastro-esophageal reflux disease: a preliminary study from China. *BMC Gastroenterol*. 2017 Oct 17;17(1):107. doi: 10.1186/s12876-017-0667-9.
10. Sole ML, Conrad J, Bennett M, Middleton A, Hay K, Ashworth S, Mehta DI. Pepsin and amylase in oral and tracheal secretions: a pilot study. *Am J Crit Care*. 2014 Jul;23(4):334-8. doi: 10.4037/ajcc2014292.
11. Gąsiorowska A. Protection and regeneration of esophageal, pharyngeal, and laryngeal mucosa as a major element in therapy of patients with esophageal and extraesophageal reflux symptoms. *Otolaryngol Pol*. 2020 Aug 21;74(4):40-45. doi: 10.5604/01.3001.0014.3614.
12. Patel V, Ma S, Yadlapati R. Salivary biomarkers and esophageal disorders. *Dis Esophagus*. 2022 Jul 12;35(7):doac018. doi: 10.1093/dote/doac018.
13. Sun D, Wang X, Gai Z, Song X, Jia X, Tian H. Bile acids but not acidic acids induce Barrett's esophagus. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Feb 1;8(2):1384-92.
14. Dosedělová V, Itterheimová P, Kubáň P. Analysis of bile acids in human biological samples by microcolumn separation techniques: A review. *Electrophoresis*. 2021 Jan;42(1-2):68-85. doi: 10.1002/elps.202000139.
15. Gittings S, Turnbull N, Henry B, Roberts CJ, Gershkovich P. Characterisation of human saliva as a platform for oral dissolution medium development. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015 Apr;91:16-24. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.01.007.
16. Zub RI, Bychkova SV, Bychkov MA. Indicators of gastric juice and saliva in anatomical-topographical and functional disorders of physiological cardia. *Fiziol Zh*. 2017 Nov;63(6):99-105. doi: https://doi.org/10.15407/fz63.06.099.
17. Wang YJ, Lang XQ, Wu D, He YQ, Lan CH, Xiao X et al. Salivary Pepsin as an Intrinsic Marker for Diagnosis of Sub-types of Gastroesophageal Reflux Disease and Gastroesophageal Reflux Disease-related Disorders. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020 Jan 30;26(1):74-84. doi: 10.5056/jnm19032.
18. Yadlapati R, Kaizer A, Greytak M, Ezekewe E, Simon V, Wani S. Diagnostic performance of salivary pepsin for gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2021 Apr 7;34(4):doaa117. doi: 10.1093/dote/doaa117.
19. Richter JE. Role of the gastric refluxate in gastroesophageal reflux disease: acid, weak acid and bile. *Am J Med Sci*. 2009 Aug;338(2):89-95. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181ad584a.
20. Stasyshyn AR, Bychkov MA, Bychkova SV. A new method of diagnosis of the hiatal hernia associated with gastroesophageal reflux disease. *Wiad Lek*. 2019;72(2):186-188.

Отримано/Received 02.02.2025

Рецензовано/Revised 09.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 16.02.2025

Information about authors

Oleksandr Babii, MD, DSc, PhD, Chief Researcher, Head of the Digestive Surgery Department, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexbabii7@gmail.com, Aleksandr_babii@ukr.net; phone: +380 (67) 902-00-42; <https://orcid.org/0000-0001-7482-684X>

Anastasiia Halinska, Research Fellow, Research Sector, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: biolog.anastasia@gmail.com; phone: +380 (98) 21-29-33; <https://orcid.org/0000-0003-4345-7185>

Nataliya Prolom, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of Mini-Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: prolom1978@gmail.com; phone: +380 (67) 284-11-07; <https://orcid.org/0000-0001-8134-8735>

Oleksii Halinskyi, Research Fellow, Research Sector, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexejgalinskij@gmail.com; phone: +380 (67) 567-67-56; <https://orcid.org/0000-0002-6754-0023>

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

Information about funding. This study was conducted within the framework of a research project (State Registration Number 0119U102471). All patients provided informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. O.M. Babii — study design, substantial editing of the article, and table formatting; A.M. Halinska — writing and formatting of the article, conducting biochemical studies, their analysis, and primary statistical processing; O.O. Halinskyi — statistical data processing and article editing; N.V. Prolom — endoscopic material collection.

O.M. Babii, A.M. Halinska, N.V. Prolom, O.O. Halinskyi
Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine

Biochemical composition of refluxate in saliva and gastric juice in patients with physiological cardia insufficiency and hiatal hernias under martial law conditions

Abstract. Background. A hiatal hernia (HH) and functional cardia insufficiency lead to changes in the biochemical composition of gastric juice and saliva, affecting the course of reflux disease and the condition of the mucous membrane. The study of biochemical markers such as pepsin, bile acids, total calcium, and nitric oxide (NOx) allows for a more accurate diagnosis of reflux types, assessment of the degree of mucosal damage, and identification of the diseases pathogenesis features in both military (MP) and non-military personnel (NMP). This will contribute to the development of optimal approaches to diagnosis and treatment. Objective: to assess the biochemical composition of refluxate in hiatal hernias under martial law conditions by examining saliva and gastric juice. **Materials and methods.** The study was conducted among 66 patients divided by the types of HH: 30 military personnel: type I — axial HH (n = 11), type II — paraesophageal HH (n = 19); and 36 NMP: type I — axial HH (n = 22), type II — paraesophageal HH (n = 14). Biochemical analyses of saliva and gastric juice included pH measurement, determination of pepsin, bile acids, total calcium, and NOx levels. **Results.** MP with HH had an increase in pH and a decrease in pepsin concentration, indicating hypoacidity. In NMP with HH type I,

these changes were more pronounced. The content of bile acids in gastric juice was elevated in all groups, particularly in MP with HH type II, indicating alkaline reflux. A significant increase in bile acid concentration was observed in the saliva of MP, which is a marker of aggressive reflux, whereas in NMP, pH levels changed more prominently, along with a reduction in pepsin. NOx content in MP with HH type II significantly exceeded control values, indicating active inflammatory processes. **Conclusions.** The results obtained confirm that among participants with physiological cardia insufficiency in HH, the composition of refluxate, the mechanisms and clinical features of reflux disease were different depending on the HH type and the professional status of the patient. Alkaline refluxate, high nitric oxide and total calcium concentrations are the dominant features of HH type II, especially in MP, whereas acidic refluxate was more commonly observed in MP with physiological cardia insufficiency in HH type I. This highlights the necessity of an individualized approach to the diagnosis and treatment of patients based on refluxate composition.

Keywords: physiological cardia insufficiency; hiatal hernia; saliva; gastric juice; biochemical markers

Особливості ліпідного обміну у пацієнтів з ерозивним езофагітом у період воєнного стану

Резюме. Актуальність. За останні десятиріччя кількість хворих із ерозивним езофагітом у світі збільшилась. Водночас метаболічний синдром та хронічний стрес вважають факторами ризику розвитку ерозивного езофагіту. **Мета:** визначення діагностичної значущості показників ліпідного обміну для формування групи ризику розвитку ерозивного езофагіту у пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та надмірною вагою у період воєнного стану. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 40 чоловіків з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та надмірною масою тіла. Обстежені були віком від 20 до 57 років, середній показник становив $(42,8 \pm 1,2)$ року. За результатами езофагогастродуоденоскопії з NBI у 25 пацієнтів діагностований ерозивний езофагіт, у 15 хворих — неерозивна рефлюксна хвороба. У всіх обстежених у сироватці крові визначали вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) за допомогою біохімічного аналізатора Stat Fax 4500 (США). Також розраховували холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і коефіцієнт атерогенності (КА). **Результати.** Середньогруповий вміст ХС у сироватці крові хворих з ерозивним езофагітом в 1,2 раза перевищував цей показник порівняно з контролем ($p = 0,0083$) за рахунок наявності у 36,0 % пацієнтів гіперхолестеринемії. Незважаючи на те, що медіана вмісту ТГ в обох групах не виходила за межі референтних значень, у 32 % хворих з ерозивним езофагітом відзначено гіпертригліцеридемію. Крім того, у цих хворих порівняно з контрольною групою спостерігали суттєве зниження рівня ЛПВЩ в 1,4 раза ($p = 0,0042$) з одночасним підвищенням у 2 рази ($p = 0,0024$) вмісту ЛПДНЩ та в 1,8 раза ($p = 0,0069$) значення КА. У пацієнтів з ерозивним езофагітом співвідношення ТГ/ЛПВЩ, ЛПНЩ/ЛПВЩ та ХС/ЛПВЩ були відповідно в 1,4 раза ($p = 0,0246$), в 1,3 раза ($p = 0,0295$) та 1,2 раза ($p = 0,0085$) більшими, ніж у пацієнтів з неерозивною рефлюксною хворобою. У хворих з ерозивним езофагітом встановлені прямі кореляції індексу маси тіла з ТГ/ЛПВЩ ($r = 0,47$; $p = 0,0003$), ЛПНЩ/ЛПВЩ ($r = 0,34$; $p = 0,011$) та ХС/ЛПВЩ ($r = 0,44$; $p = 0,0007$). **Висновки.** Діагностичними критеріями формування групи ризику розвитку ерозивного езофагіту у пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та надмірною вагою у період воєнного стану є співвідношення ТГ/ЛПВЩ (чутливість 78,6 %, специфічність 87,5 %), ХС/ЛПВЩ (чутливість 82,1 %, специфічність 62,5 %), ЛПНЩ/ЛПВЩ (чутливість 75,0 %, специфічність 56,2 %). Отже, у випадку протипоказань або обмеженого доступу до виконання езофагогастродуоденоскопії хворим на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу з надмірною вагою необхідно проводити оцінку показників ліпідного обміну та їх співвідношень.

Ключові слова: ерозивний езофагіт; надмірна вага; показники ліпідного обміну; діагностика; воєнний стан

В умовах сьогодення нашої країни, а саме воєнного стану, що спричиняє ситуацію невизначеності, нестабільності та напруженої тривожності, як військові, так і цивільні люди перебувають у постійному стресі. Це негативно впливає перш за все на психічне здоров'я та, як наслідок, і на фізичний стан людини, зокрема призводить до загострення хронічної патології або роз-

витку захворювань шлунково-кишкового тракту [1]. Порушення режиму харчування через стресовий вплив, відсутність якісних корисних продуктів, неможливість дотримання санітарно-гігієнічних норм та інші фактори впливають на появу та поширення захворювань. Через складний спектр біологічних і поведінкових реакцій хронічний стрес може призвести до низки негативних

наслідків, у тому числі викликати моторно-евакуаторні порушення, зокрема спастичні болі в органах шлунково-кишкового тракту, знизити спорожнення шлунка та його скорочувальну здатність. Адаптація до стресу в період воєнного стану є складною фізіологічною реакцією, яка стимулює симпатичну нервову систему, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь та імунну систему для створення тонкого балансу між процесами анаболізму і катаболізму [2].

За останні десятиріччя кількість хворих із ерозивним езофагітом у світі збільшилась. Так, за даними метааналізу, що включав 759 100 учасників (з 1997 до 2022 року), у 193 819 учасників ендоскопічно діагностовано ерозивний езофагіт, що дає загальну сукупну 26-річну поширеність 28 %. Двома регіонами з найвищими сукупними показниками поширеності ерозивного езофагіту є Африка (47 %) і Близький Схід (43 %), а найнижча поширеність зафіксована в Азії (24 %). Цікаво, що поширеність ерозивного езофагіту в Америці (36 %) і Європі (34 %) вища, ніж в Азії. П'ятірка країн — лідерів за поширеністю така: Індонезія (55 %), Індія (52 %), Нігерія (50 %), Перу (50 %) і Албанія (48 %). Країною з найнижчою сукупною поширеністю є Швеція (17 %) [3].

Причинами розвитку ерозивно-виразкових уражень езофагогастродуоденальної зони може бути вживання нестероїдних протизапальних препаратів, гепатотоксичних ліків, антибіотиків, психотропних препаратів, знеболювальних, а також хронічний стрес та порушення харчування, що пов'язані з воєнним станом в Україні [4]. Зокрема, в учасників бойових дій за результатами езофагогастродуоденоскопії виявлено майже у 2 рази вищу частоту множинних ерозивних уражень слизової оболонки шлунка, ніж у пацієнтів, які не брали участі у бойових діях [5].

На сьогодні проводиться чимало досліджень, щоб відповісти на запитання про те, чи пов'язані між собою ерозивно-виразкові ураження стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки та ожиріння [6–10]. У тайванському дослідженні, яке включало 120 000 учасників, виявлено кореляцію між індексами ожиріння та гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, а низькі значення індексу маси тіла асоціювалися з наявністю виразкової хвороби шлунка [6]. У своїй роботі Q. Ren зі співавторами дійшли висновку, що загальне ожиріння, яке визначається індексом маси тіла, асоціюється з виразковою хворобою у жінок [7]. В іншому дослідженні з'ясовано, що вісцеральне ожиріння є ключовим фактором ризику розвитку рефлюкс-ерозивного езофагіту в осіб віком 40–69 років [8]. Водночас люди з ожирінням частіше відчують симптоми рефлюксу, ніж люди без ожиріння [9]. J.E. Koо зі співавторами проаналізували вплив жиру в черевній порожнині на симптоми гастроезофагеального рефлюксу та ерозивний езофагіт за допомогою моделей логістичної регресії у 5338 учасників, які пройшли вимірювання абдомінального жиру за допомогою комп'ютерної томографії та скринінгову езофагогастродуоденоскопію. Вони дійшли висновку, що високий рівень вісцерального жиру підвищував ризик симптомів рефлюксу та ерозивного езофагіту в учасників із нормальною масою тіла та окружністю талії [10].

Є дані, що метаболічний синдром є незалежним фактором ризику ерозивно-виразкових уражень езофагогастродуоденальної зони [11]. Метаболічний синдром визначається як кластер метаболічних аномалій, що включає абдомінальне ожиріння, гіпертензію, гіперглікемію, низькі рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) і підвищені тригліцериди (ТГ).

У пацієнтів з ерозивним езофагітом індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії, артеріальний тиск, рівень глюкози в плазмі натще, рівень ТГ, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, співвідношення загального холестерину та холестерину ЛПВЩ і співвідношення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та холестерину ЛПВЩ були значно вищими, а рівень ЛПВЩ був значно нижчим порівняно з пацієнтами без ерозивного езофагіту [12].

У дослідженні R. Li зі співавторами були розраховані шість співвідношень ліпідів і ліпопротеїнів, включаючи співвідношення ТГ і ЛПВЩ, загального холестерину (ХС) і ЛПВЩ, вільних жирних кислот і ЛПВЩ, сечової кислоти і ЛПВЩ, співвідношення ЛПНЩ і ЛПВЩ, аполіпопротеїну В і аполіпопротеїну А1, а також порівняні відмінності у співвідношеннях ліпідів і ліпопротеїнів між групою пацієнтів з метаболічним синдромом і групою без метаболічних розладів. Додатково автори проаналізували кореляцію та діагностичну цінність цих співвідношень із ризиком розвитку ерозивно-виразкових уражень езофагогастродуоденальної зони [13].

Інсулінорезистентність спричиняє атеросклероз частково через пов'язану з ним хронічну гіперінсулінемію. Хронічна гіперінсулінемія збільшує синтез ЛПНЩ, ріст і проліферацію клітин гладких м'язів судин і транспортування холестерину ЛПНЩ у гладком'язові клітини артерій, а також активує гени, що беруть участь у запаленні [14, 15].

Тому прогнозування ризику виникнення ерозивного езофагіту на основі рутинних біохімічних показників дозволить вчасно запровадити ефективні профілактичні або терапевтичні заходи для запобігання та усунення ускладнень гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.

З огляду на викладене **метою роботи** було визначення діагностичної значущості показників ліпідного обміну для формування групи ризику розвитку ерозивного езофагіту у пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та надмірною вагою у період воєнного стану.

Матеріали та методи

Проведено обстеження 40 пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та надлишковою вагою, що перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування. Вік пацієнтів коливався у межах від 20 до 57 років, середній показник становив $(42,8 \pm 1,2)$ року. Серед обстежених були тільки чоловіки. Дослідження було схвалене комісією з питань медичної та біологічної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

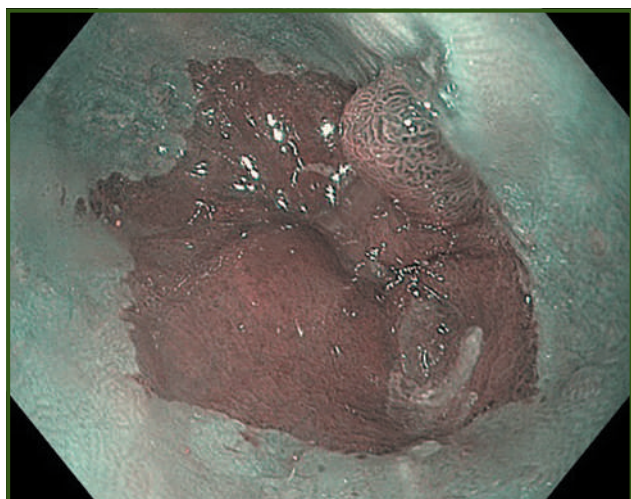


Рисунок 1 — Ендоскопія HRE з NBI. Ерозивний рефлюкс-езофагіт ступеня А (LA: А). Неоплазія 0-Is («сторожовий горбок», гіперплазія слизової) в основі ерозії

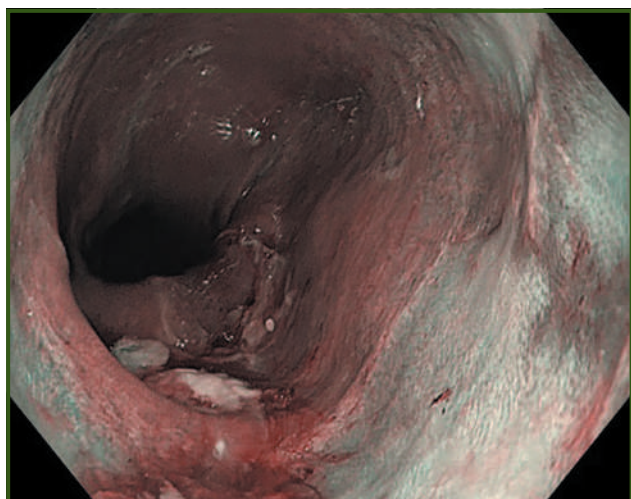


Рисунок 2 — Ендоскопія HRE з NBI. Ерозивний рефлюкс-езофагіт ступеня В (LA: В). Ознаки КСОД

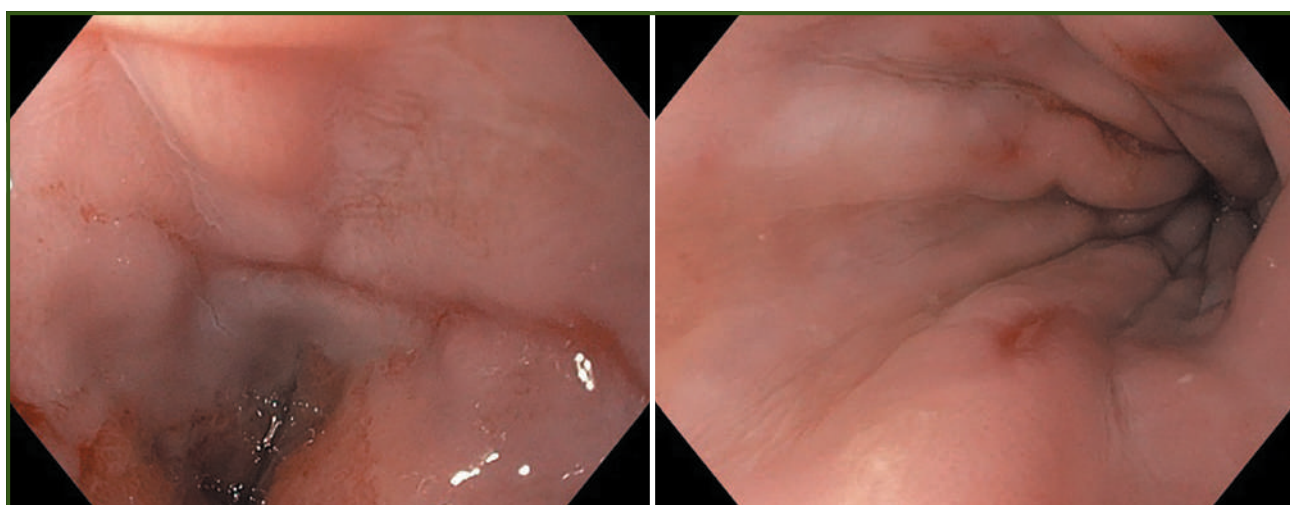


Рисунок 3 — Ендоскопія HRE з NBI. Ерозія слизової оболонки дистального відділу стравоходу, яка майже циркулярно охоплює просвіт стравоходу, та ерозії слизової на верхівках складок нижньої третини стравоходу. Ерозивний рефлюкс-езофагіт ступеня С (LA: С). Ознаки КСОД

Усім хворим проводили езофагогастродуоденоскопію в вузькоспектральному режимі (NBI) з використанням відеоендоскопічної системи Evis Exera III з гастроскопом Olympus 190 (Японія). За результатами езофагогастродуоденоскопії у 15 хворих діагностована неерозивна рефлюксна хвороба (НЕРХ), у 25 пацієнтів — ерозивний езофагіт: ступінь А за Лос-Анджелеською класифікацією встановлено у 5 (20,0 %) пацієнтів (рис. 1), ступінь В — у 14 (56,0 %) хворих (рис. 2), ступінь С — у 6 (24,0 %) пацієнтів (рис. 3). ІМТ у хворих з ерозивним езофагітом становив 28,6 (25,5; 29,1) кг/м², у групі пацієнтів з НЕРХ — 27,0 (24,3; 28,0) кг/м².

У сироватці крові визначали вміст ХС, ТГ, ЛПВЩ з використанням наборів реактивів Cormay (Польща) за допомогою біохімічного аналізатора Stat Fax 4500 (Awareness Technology, США). За формулою W.T. Friedewald та співавторів розраховували ЛПНЩ, ЛПДНЩ і коефіцієнт атерогенності (КА). До контрольної групи увійшли 15 практично здорових осіб.

Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1. Кількісні дані представлені у вигляді медіани (Me), нижнього (25 %) та верхнього (75 %) квантилів. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. Порівняння показників у двох вибірках здійснювали за допомогою непараметричного критерію Манна — Уїтні. Різниця показників вважалася вірогідною при досягнутому рівні значущості (P), меншому за 0,05. Вираженість взаємозв'язків між змінними оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена (r). Для визначення діагностичної ефективності показників використовували ROC-аналіз, розраховуючи AUC, за значенням якої визначали якість діагностичної моделі, а також її 95% довірчий інтервал (ДІ) та вірогідність діагностичної моделі (P). Використовуючи оптимальні порогові значення для прогнозування метаболічних порушень, розраховували чутливість, специфічність, позитивну прогностичну цінність (PPV)

та негативну прогностичну цінність (NPV). Оптимальні порогові значення були вибрані для максимальної суми чутливості та специфічності при ROC-аналізі.

Результати дослідження

Аналіз показників ліпідного обміну в обстежених пацієнтів порівняно з контрольною групою виявив підвищення атерогенних параметрів (ТГ, ЛПДНЩ) і зниження антиатерогенних (ЛПВЩ) (табл. 1).

Уміст ХС у сироватці крові хворих з ерозивним езофагітом в 1,2 раза перевищував цей показник порівняно з контролем ($p = 0,0083$) за рахунок наявності у 9 пацієнтів (36,0 %) гіперхолестеринемії, тоді як у групі пацієнтів з НЕРХ рівень ХС вище норми спостерігали у 2 випадках (13,3 %).

Попри те, що медіана вмісту ТГ в обох групах не виходила за межі референтних значень, у 8 з 25 хворих (32,0 %) з ерозивним езофагітом відзначено гіпертриглі-

церидемію. Також у даної категорії хворих спостерігали суттєве зниження рівня ЛПВЩ порівняно з контрольною групою — в 1,4 раза ($p = 0,0042$) — з одночасним підвищенням удвічі ($p = 0,0024$) вмісту ЛПДНЩ та у 1,8 раза ($p = 0,0069$) значення КА.

У хворих з НЕРХ відмічено статистично не значуще підвищення вмісту ЛПДНЩ відносно медіани показника в контрольній групі ($p = 0,2037$), проте в 1,7 раза ($p = 0,0004$) він був нижчим порівняно з групою пацієнтів з ерозивним езофагітом. Аналогічна картина спостерігалася з КА, значення якого в групі хворих з НЕРХ були нижчими в 1,3 раза ($p = 0,0103$), ніж у групі пацієнтів з ерозивним езофагітом.

При аналізі співвідношень показників ліпідного обміну встановлено, що співвідношення ХС/ЛПВЩ було в 1,7 раза ($p = 0,0007$) підвищене у пацієнтів з ерозивним езофагітом порівняно з контрольною групою та в 1,2 раза ($p = 0,0085$) — з групою хворих на НЕРХ. За ре-

Таблиця 1 — Показники ліпідного обміну у сироватці крові в обстежених пацієнтів, Ме (25%; 75% квантилі)

Показник	Контрольна група (n = 15)	Пацієнти з ерозивним езофагітом (n = 25)	P ₁	Хворі на НЕРХ (n = 15)	P ₂	P ₃
ХС, ммоль/л	4,28 (4,01; 4,56)	5,10 (4,57; 6,01)	0,0083	4,51 (4,34; 4,68)	0,2861	0,1073
ТГ, ммоль/л	0,54 (0,49; 0,61)	1,57 (1,18; 2,02)	< 0,0001	1,12 (0,95; 1,50)	0,0002	0,0559
ЛПВЩ, ммоль/л	1,64 (1,43; 1,69)	1,14 (0,99; 1,29)	0,0042	1,24 (1,03; 1,63)	0,2037	0,1324
ЛПНЩ, ммоль/л	2,63 (2,56; 2,97)	3,21 (2,66; 3,62)	0,2745	2,78 (2,64; 2,90)	0,8323	0,1073
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,34 (0,17; 0,36)	0,72 (0,54; 0,92)	0,0024	0,43 (0,33; 0,44)	0,2037	0,0004
КА	1,89 (1,74; 2,61)	3,48 (2,68; 4,74)	0,0069	2,67 (1,77; 2,84)	0,5247	0,0103
ХС/ЛПВЩ	2,65 (2,54; 3,10)	4,48 (3,67; 5,76)	0,0007	3,66 (2,77; 3,84)	0,0719	0,0085
ТГ/ЛПВЩ	0,32 (0,28; 0,34)	1,30 (0,97; 1,88)	0,0002	0,92 (0,79; 1,05)	0,0021	0,0246
ЛПНЩ/ЛПВЩ	1,68 (1,66; 2,16)	2,93 (2,12; 3,65)	0,0221	2,23 (1,55; 2,63)	0,9157	0,0295

Примітки: P₁ — рівень статистично значущої різниці між показниками пацієнтів з ерозивним езофагітом та осіб контрольної групи; P₂ — рівень статистично значущої різниці між показниками хворих на НЕРХ та осіб контрольної групи; P₃ — рівень статистично значущої різниці між показниками хворих з ерозивним езофагітом та НЕРХ.

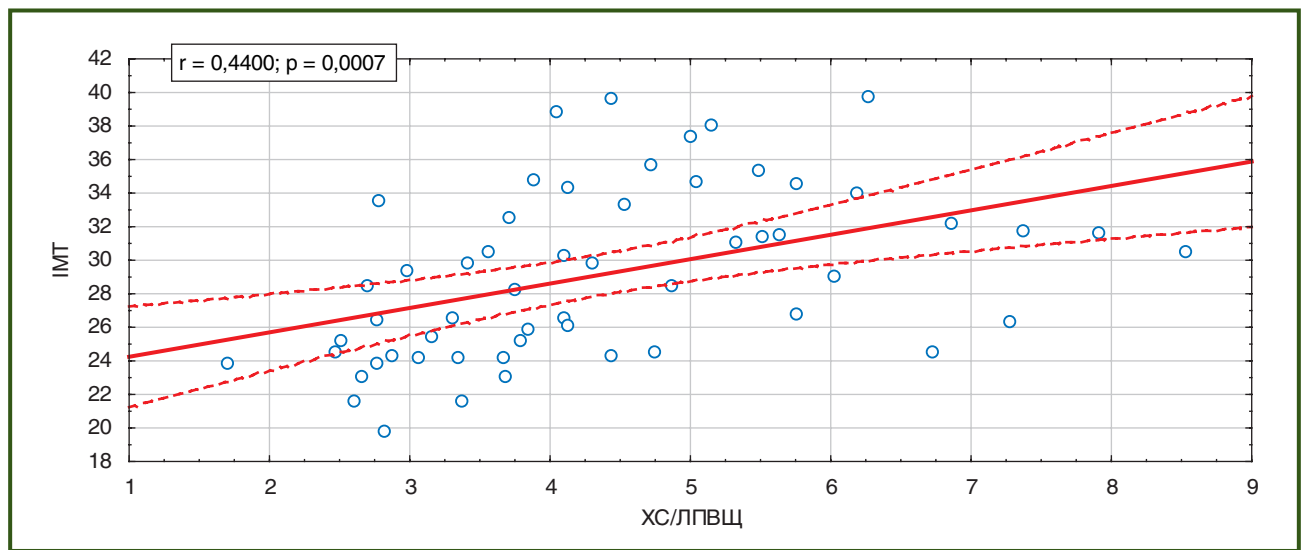


Рисунок 4 — Кореляція співвідношення ХС/ЛПВЩ з ІМТ у пацієнтів з ерозивним езофагітом у період воєнного стану

зультатами кореляційного аналізу виявлений взаємозв'язок цього показника з ІМТ у пацієнтів з ерозивним езофагітом (рис. 4).

Аналогічна картина спостерігалася і при оцінці співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ, яке у хворих з ерозивним езофагітом було в 1,7 раза ($p = 0,0221$) вищим порівняно з контрольною групою та в 1,3 раза ($p = 0,0295$) — з групою пацієнтів з НЕРХ. Виявлено статистично значущу кореляцію між ІМТ та співвідношенням ЛПНЩ/ЛПВЩ у пацієнтів з ерозивним езофагітом у період воєнного стану (рис. 5).

Співвідношення ТГ/ЛПВЩ було вищим за контрольний показник у 4 рази ($p = 0,0002$) у групі хворих з ерозивним езофагітом та у 3 рази ($p = 0,0021$) у групі пацієнтів з НЕРХ. Крім того, у хворих з ерозивним езофагітом цей показник був в 1,4 раза ($p = 0,0246$) більшим, ніж у пацієнтів з НЕРХ. Виявлено пряму кореляцію між значенням співвідношення ТГ/ЛПВЩ та

ІМТ хворих з ерозивним езофагітом у період воєнного стану (рис. 6).

На наступному етапі ми провели оцінку діагностичної значущості співвідношень показників ліпідного профілю у пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та надмірною вагою для формування групи ризику ерозивного езофагіту.

За результатами ROC-аналізу зростання співвідношення ТГ/ЛПВЩ є ефективним діагностичним критерієм щодо формування групи ризику ерозивного езофагіту серед хворих з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та надмірною вагою. Констатовано високу якість діагностичної моделі, оскільки AUC для ТГ/ЛПВЩ становить 0,850 (95% ДІ 0,735–0,965; $p < 0,001$) (табл. 2). Порогове значення для ТГ/ЛПВЩ, при підвищенні якого хворому з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та надмірною вагою необхідне проведення езофагогастроудоденоскопії, розраховане

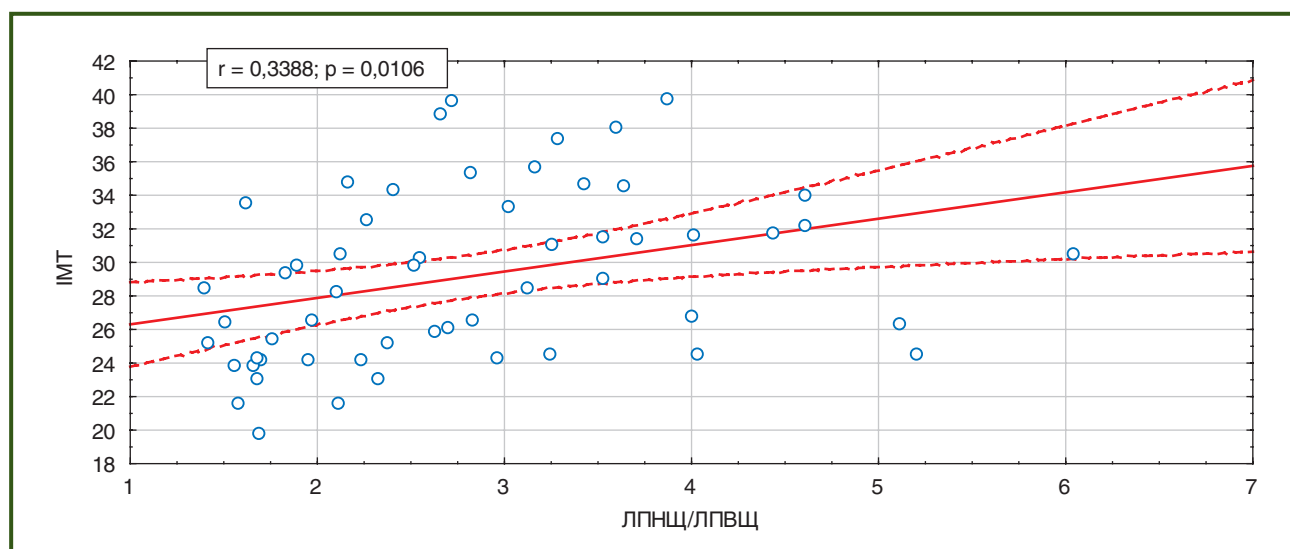


Рисунок 5 — Кореляція співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ з ІМТ у пацієнтів з ерозивним езофагітом у період воєнного стану

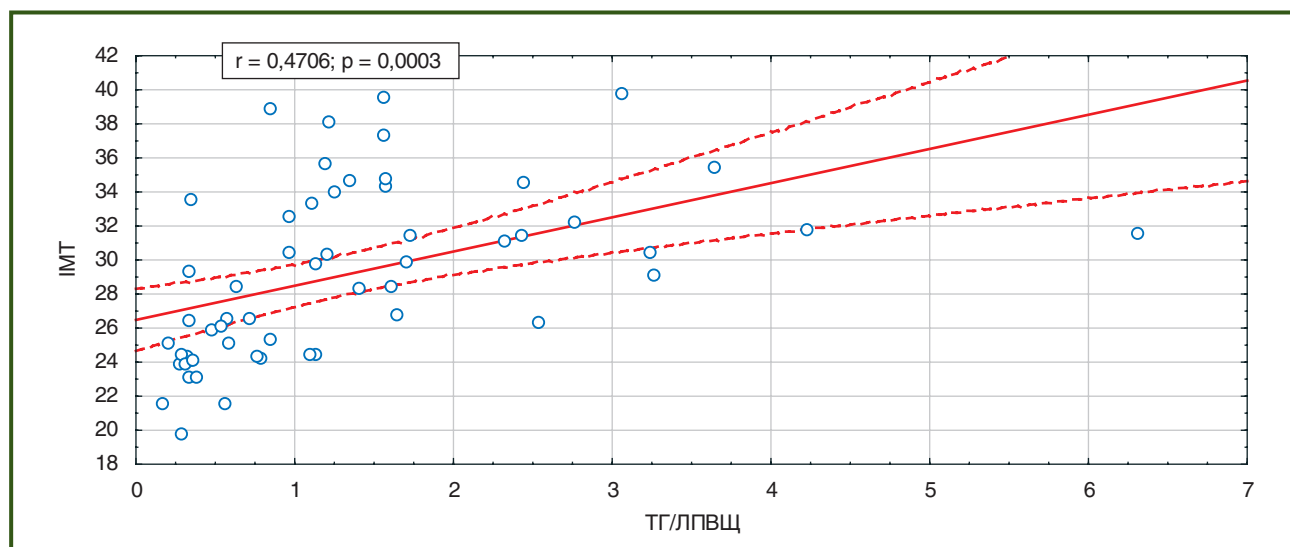


Рисунок 6 — Кореляція співвідношення ТГ/ЛПВЩ з ІМТ у пацієнтів з ерозивним езофагітом у період воєнного стану

Таблиця 2 — Валідність співвідношень показників ліпідного обміну для формування групи ризику ерозивного езофагіту у пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та надмірною вагою в період воєнного стану

Показник	ТГ/ЛПВЩ	ХС/ЛПВЩ	ЛПНЩ/ЛПВЩ
Порогове значення	> 0,94	> 3,40	> 2,12
Чутливість, %	78,6	82,1	75,0
Специфічність, %	87,5	62,5	56,2
PPV, %	84,0	64,6	58,8
NPV, %	83,0	80,7	72,9
AUC (95% ДІ)	0,850 (0,735–0,965)	0,848 (0,737–0,960)	0,763 (0,617–0,910)
P	< 0,001	< 0,001	0,004

на рівні > 0,94, а чутливість, специфічність, PPV та NPV відповідно становили 78,6; 87,5; 84,0 та 83,0 %.

Відмінна якість діагностичної моделі констатована нами при використанні співвідношення ХС/ЛПВЩ для прогнозування ерозивного езофагіту — AUC 0,848 (95% ДІ 0,737–0,960; $p < 0,001$). При пороговому значенні ХС/ЛПВЩ > 3,40 чутливість, специфічність, PPV та NPV відповідно становили 82,1; 62,5; 64,6 та 80,7 %.

Діагностичним критерієм формування групи ризику розвитку ерозивного езофагіту у пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та надмірною вагою в період воєнного стану також визначений такий показник, як співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ понад 2,12 (чутливість 75,0 %, специфічність 56,2 %, PPV 58,8 %, NPV 72,9 %).

Обговорення

Захворюваність на ерозивно-виразкові ураження стравоходу, шлунка та дванадцятипалої кишки продовжує зростати в усьому світі. У кількох роботах визначено, що вплив стресу, НПЗП, куріння, ожиріння, віку є факторами ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, ерозивного езофагіту та їх ускладнень [16–18]. За нашими попередніми дослідженнями у 37,5 % військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом виявлено ознаки метаболічного синдрому [19].

Дослідження останніх років показали, що дієти з високим вмістом жиру можуть призвести до підвищення рівня ТГ та аномальних рівнів інших ліпідів у крові, що може погіршити кліренс стравоходу та послабити функцію нижнього сфінктера стравоходу, тим самим сприяючи виникненню рефлюкс-езофагіту [20, 21].

Гіпертригліцеридемія та низький рівень холестерину ЛПВЩ є проявами дисліпідемії. Дуже багато дискусій щодо питання про те, чи можна вважати дисліпідемію фактором ризику ерозивного езофагіту. Щоб відповісти на це запитання, А.Р. Witarto зі співавторами проаналізували кілька компонентів дисліпідемії, таких як гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, високий рівень холестерину ЛПНЩ і низький рівень холестерину ЛПВЩ. Вони дійшли висновку, що фактором ризику ерозивного езофагіту є гіпертригліцеридемія, але не дисліпідемія та інші її компоненти. Водночас хронічне запалення при ерозивному езофагіті внаслідок

пошкодження шлунковою кислотою може спричинити порушення метаболізму ліпідів, підвищуючи рівень ТГ [3]. У нашому дослідженні гіпертригліцеридемія мала місце у 32 % пацієнтів з ерозивним езофагітом.

Проте є випадки, коли у хворого з надмірною вагою окремі показники ліпідного обміну залишаються в межах норми. Тому нами були розраховані співвідношення атерогенних і антиатерогенних параметрів (ТГ/ЛПВЩ, ХС/ЛПВЩ та ЛПНЩ/ЛПВЩ), а також оцінена їх діагностична ефективність щодо прогнозування розвитку ерозивного езофагіту у пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та надмірною вагою.

Висновки

1. У пацієнтів з ерозивним езофагітом та надмірною вагою в період воєнного стану встановлено наявність гіперхолестеринемії в 36 % випадків та гіпертригліцеридемії в 32 % випадків з одночасним зниженням рівня ЛПВЩ в 1,4 раза ($p = 0,0042$).

2. Діагностичними критеріями формування групи ризику розвитку ерозивного езофагіту у пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та надмірною вагою в період воєнного стану є співвідношення ТГ/ЛПВЩ (чутливість 78,6 %, специфічність 87,5 %), ХС/ЛПВЩ (чутливість 82,1 %, специфічність 62,5 %), ЛПНЩ/ЛПВЩ (чутливість 75,0 %, специфічність 56,2 %). Отже, у випадку протипоказань або обмеженого доступу до виконання езофагогастроуденоскопії хворим на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу необхідно проводити оцінку показників ліпідного обміну та їх співвідношень.

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

Інформація про фінансування. Дослідження виконувалося в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити нутритивний статус та предиктори метаболічних розладів у пацієнтів з ерозивно-виразковими ураженнями езофагогастроуденальної зони в умовах дії факторів воєнного часу» (номер держреєстрації 0123U104738). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів. Мосійчук Л.М. — концепція дослідження, дизайн дослідження, оформлення статті; Кленіна І.А. — аналіз даних біохімічного дослідження; Петішко О.П. — статистична обробка матеріалу, редагування статті.

Список літератури

1. Circulating biomarkers associated with performance and resilience during military operational stress / M.E. Beckner et al. *European journal of sport science*. 2022;22(1):72-86. <https://doi.org/10.1080/17461391.2021.1962983>.
2. McClung J.P., Beckner M.E., Farina E.K. Assessing the physiological basis for resilience in military personnel. *Stress and health: journal of the International Society for the Investigation of Stress*. 2023;39(1):33-39. <https://doi.org/10.1002/smi.3271>.
3. Risk factors and 26-years worldwide prevalence of endoscopic erosive esophagitis from 1997 to 2022: a meta-analysis / A.P. Witarto et al. *Scientific reports*. 2023;13(1):15249. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42636-7>.
4. Kent K.G. Prevalence of gastrointestinal disease in US Military Veterans under outpatient care at the Veterans Health Administration. *SAGE Open Medicine*. 2021;9:20503121211049112. <https://doi.org/10.1177/20503121211049112>.
5. Аналіз чинників ризику ерозивних уражень шлунку у військовослужбовців / Г.В. Осьодло та ін. *Сучасні аспекти військової медицини*. 2022;29:96-106. doi: 10.32751/2310-4910-2022-29-8.
6. High Obesity Indices Are Associated with Gastroesophageal Reflux Disease, but Low Obesity Indices Are Associated with Peptic Ulcer Disease in a Large Taiwanese Population Study / C.C. Chen et al. *Obesity facts*. 2024;17(5):491-501. <https://doi.org/10.1159/000540281>.
7. Obesity, peptic ulcer disease and metabolic status in the Wuwei Cohort of northwest China: A cross-sectional study / Q. Ren et al. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*. 2022;31(2):294-304. [https://doi.org/10.6133/apjcn.202206_31\(2\).0015](https://doi.org/10.6133/apjcn.202206_31(2).0015).
8. Visceral fat obesity is the key risk factor for the development of reflux erosive esophagitis in 40-69-years subjects / S. Ohashi et al. *Esophagus: official journal of the Japan Esophageal Society*. 2021;18(4):889-899. <https://doi.org/10.1007/s10388-021-00859-5>.
9. Higher esophageal symptom burden in obese subjects results from increased esophageal acid exposure and not from dysmotility / B.D. Rogers et al. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 2020;18:1719-1726. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.019>.
10. High Visceral-To-Subcutaneous Fat Ratio Is Associated with an Increased Risk of Gastroesophageal Reflux Disease in Non-obese Adults / J.E. Koo et al. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2023;41(4):666-676. <https://doi.org/10.1159/000529814>.
11. He T., Sun X., Duan Z. Nomogram for predicting reflux esophagitis with routine metabolic parameters: a retrospective study. *Archives of medical science: AMS*. 2024;20(4):1089-1100. <https://doi.org/10.5114/aoms/175536>.
12. Loke S.S., Yang K.D., Chen K.D., Chen J.F. Erosive esophagitis associated with metabolic syndrome, impaired liver function, and dyslipidemia. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(35):5883-5888. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i35.5883>.
13. Correlation of multiple lipid and lipoprotein ratios with non-alcoholic fatty liver disease in patients with newly diagnosed type 2 diabetic mellitus: A retrospective study / R. Li et al. *Frontiers in endocrinology*. 2023;14:1127134. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1127134>.
14. Triglyceride-glucose index is associated with gastroesophageal reflux disease and erosive reflux disease: a health checkup cohort study / Y.M. Kim et al. *Scientific reports*. 2022;12(1):20959. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25536-0>.
15. Association between triglyceride-glucose index and gastric carcinogenesis: a health checkup cohort study / Y.M. Kim et al. *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2022;25(1):33-41. <https://doi.org/10.1007/s10120-021-01222-4>.
16. Eusebi L.H., Cirota G.G., Zagari R.M., Ford A.C. Global prevalence of Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2021;70:456-463. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321365>.
17. Lean/normal-weight metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is a risk factor for reflux esophagitis / S. Fukunaga et al. *Hepatol Res*. 2022;52:699-711. <https://doi.org/10.1111/hepr.13795>.
18. Chung T.H., Lee J., Jeong I.D., Lee K.C. Effect of weight changes on the development of erosive esophagitis. *Korean J Family Med*. 2020;41:14-19. <https://doi.org/10.4082/kjfm.19.0003>.
19. Мосійчук Л.М., Шевцова О.М., Татарчук О.М., Петішко О.П. Характеристика метаболічного синдрому у військовослужбовців з ерозивним езофагітом в умовах воєнного часу. *Гастроентерологія*. 2024;58(4):234-239. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.4.2024.633>.
20. Płaczowska S., Pawlik-Sobecka L., Kokot I., Piwowar A. The association between serum uric acid and features of metabolic disturbances in young adults. *Arch Med Sci*. 2021;17:1277-1285. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.93653>.
21. The Link Between Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Gastroesophageal Reflux Disease / P. Dutta et al. *Cureus*. 2024;16(10):e71095. <https://doi.org/10.7759/cureus.71095>.

Отримано/Received 04.02.2025

Рецензовано/Revised 11.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 18.02.2025 ■

Information about authors

Lidia Mosiychuk, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Gastrointestinal Diseases, Diet and Nutrition, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastrodnepr@i.ua, lidiya.gastro@gmail.com; phone: +380 (50) 575-17-92; <https://orcid.org/0000-0001-9296-9473>

Inna Klenina, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Head of the Research Sector, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; phone: +380 (66) 731-33-03; <https://orcid.org/0000-0002-5878-179X>

Oksana Petishko, Research Fellow, Department of Scientific-Organizational, Methodological Work and Information Technologies, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko_oksana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>

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

Information about funding. The work was performed as part of research work "To study the nutritional status and predictors of metabolic disorders in patients with erosive-ulcerative lesions of the esophagogastroduodenal zone under the influence of wartime factors" (state registration number 0123U104738). All patients signed an informed consent to participate in this study.

Contribution of authors. L.M. Mosiychuk — concept of research, design of research, writing an article; I.A. Klenina — analysis of biochemical research data; O.P. Petishko — statistical processing of material, editing of the article.

L.M. Mosiychuk, I.A. Klenina, O.P. Petishko
Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine

Features of lipid metabolism in patients with erosive esophagitis during the period of martial law

Abstract. Background. Over the past decades, the number of patients with erosive esophagitis in the world has increased. At the same time, metabolic syndrome and chronic stress are considered risk factors for the development of erosive esophagitis. The aim of the study: to determine the diagnostic significance of lipid metabolism indicators for the formation of a group at risk of developing erosive esophagitis among patients with gastroesophageal reflux disease and overweight during the period of martial law. **Materials and methods.** The study included 40 men with gastroesophageal reflux disease and overweight. The subjects were aged from 20 to 57 years, the average age was (42.8 ± 1.2) years. According to the results of esophago-gastroduodenoscopy with narrow band imaging, 25 patients were diagnosed with erosive esophagitis, and 15 with non-erosive reflux disease. The serum levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were determined in all subjects using a Stat Fax 4500 biochemical analyzer (USA). Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) and atherogenic index (AI) were also calculated. **Results.** The average group content of TC in the blood serum of patients with erosive esophagitis was 1.2 times higher compared to the control group ($p = 0.0083$) due to the presence of hypercholesterolemia in 36.0 % of patients. Despite the fact that the median TG content in both groups did not exceed

the reference values, hypertriglyceridemia was noted in 32 % of participants with erosive esophagitis. In addition, these patients, in contrast to the control group, had a significant decrease in HDL-C levels by 1.4 times ($p = 0.0042$) with a simultaneous 2-fold increase in VLDL-C ($p = 0.0024$) and a 1.8-fold in AI ($p = 0.0069$). In patients with erosive esophagitis, the ratios of TG/HDL-C, LDL-C/HDL-C and TC/HDL-C were, respectively, 1.4 times ($p = 0.0246$), 1.3 times ($p = 0.0295$) and 1.2 times ($p = 0.0085$) higher than in patients with non-erosive reflux disease. Patients with erosive esophagitis had direct correlations between body mass index and TG/HDL-C ($r = 0.47$; $p = 0.0003$), LDL-C/HDL-C ($r = 0.34$; $p = 0.011$) and TC/HDL-C ($r = 0.44$; $p = 0.0007$). **Conclusions.** The diagnostic criteria for the formation of a group at risk of developing erosive esophagitis among patients with gastroesophageal reflux disease and overweight during the period of martial law are the ratios of TG/HDL-C (sensitivity 78.6 %, specificity 87.5 %), TC/HDL-C (sensitivity 82.1 %, specificity 62.5 %), LDL-C/HDL-C (sensitivity 75.0 %, specificity 56.2 %). Therefore, in case of contraindications or limited access to esophagogastroduodenoscopy, it is necessary to study lipid metabolism indicators and their correlations in patients with gastroesophageal reflux disease and overweight.

Keywords: erosive esophagitis; overweight; lipid metabolism indicators; diagnosis; martial law



Нольпаза®

пантопразол

Таблетки по 20 мг і 40 мг
Ліофілізат для розчину для ін'єкцій 40 мг

НАДІЙНИЙ ЗАХИСТ ВІД КИСЛОТИ



ДОВЕДЕНА ЕФЕКТИВНІСТЬ* ТРИВАЛОЇ ДІЇ**

Склад: 1 таблетка гастрорезистентна містить 20 мг або 40 мг пантопразолу у вигляді пантопразолу натрію сесквігідрату. **Фармакотерапевтична група.** Інгібітори протонної помпи. Код АТС A02BC02. **Показання.** Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, виразкова хвороба шлунка, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, ерадикація *H. pylori* у комбінації з відповідними антибактеріальними препаратами, синдром Золлінгера–Еллісона та інші патологічні стани гіперсекреції. **Побічні реакції.** Приблизно у 5 % пацієнтів можна очікувати виникнення небажаних реакцій на пантопразол. Найбільш частими побічними реакціями є діарея і головний біль, які спостерігаються приблизно у 1 % хворих. Нечасто відмічаються порушення сну, головний біль, запаморочення, діарея, нудота/блювання, здуття живота і метеоризм, а також запор, сухість у роті, біль і дискомфорт з боку шлунково-кишкового тракту, збільшення печінкових ферментів, висип/екзема/свербіж, астения, втоми і нездужання. **Фармакологічні властивості.** Пантопразол блокує секрецію соляної кислоти в шлунок шляхом специфічного впливу на протонну помпу парієтальних клітин. Пантопразол трансформується в активну форму в кислому середовищі парієтальних клітин, де він блокує фермент H⁺-K⁺-АТФазу, а саме кінцевий етап гідрофільної секреції соляної кислоти в шлунок. **Відпуск препарату з аптеки.** За рецептом лікаря. Виробник: КРКА, д. д., Ново место, Шмар'єшка цеста, 6, 8501 Ново место, Словенія.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація призначена для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я.

* Полегшує симптоми та покращує якість життя пацієнтів з ГЕРХ¹.

** Контроль інтрагастрального pH ≥ 4 до 20 годин^{2,3}.

Посилання: 1. Korthouwer R., Lebar N. and Barbič-Zagar B. Clinical studies with Krka's proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease reviewed. *Krka Med Farm* 2014; 26 (38): 92-102. 2. Паній ІГ, Зайка СВ, Примак ОС. Сучасна гастроентерологія 2014; 1 (75): 86-87. (Paliy IG, Zaika SV, Prymak OS. Ukrainian Modern Gastroenterology 2014; 1 (75): 86-87). 3. Sachs G, Shin JM, Pratha V et al. Synthesis or rupture: Duration of action by proton inhibitors. *Drugs Today*. 2003; 39 (Suppl A): 11-14.3.

За детальнішою інформацією звертайтеся:

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, м. Київ, вул. Старонаводницька, 13, секція В-Г, офіс 127, а/с 42. Тел.: (044) 354 26 68, факс: (044) 354 26 67, e-mail: info.ua@krka.biz, веб-сайт: www.krka.ua



УДК 616.33-002:615.2

Палій І.Г., Заїка С.В., Капітун А.Г., Музичук О.М.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Пепсиноген І як маркер ризику деструкції слизової оболонки шлунка в *Helicobacter pylori*-інфікованих пацієнтів, які приймають ацетилсаліцилову кислоту

Резюме. Актуальність. Антиагрегантна терапія є основним компонентом лікування пацієнтів з високим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. Антиагреганти, які використовують для запобігання тромботворенню, можуть мати низку негативних впливів на шлунково-кишковий тракт, таких як кровотечі та виразки. Додатковим чинником, що може призвести до утворення виразок, які можуть бути причиною кровотечі, є інфекція *Helicobacter pylori* (Hр). **Мета:** оцінити вплив ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у дозі 75 мг на рівень пепсиногену І у хворих з патологією серцево-судинної системи залежно від Hр-статусу і прийому пантопразолу. **Матеріали та методи.** Проведено визначення рівня пепсиногену І у 82 хворих, які приймали АСК у дозі 75 мг не менше ніж 1 рік з приводу захворювань серцево-судинної системи і не отримували антигелікобактерної фармакотерапії в анамнезі, серед яких 40 хворих на момент звернення приймали як гастропротектор інгібітор протонної помпи пантопразол у дозі 40 мг на добу тривалістю не менше ніж 1 місяць. **Результати.** У Hр-позитивних пацієнтів, які не приймали пантопразол, рівень пепсиногену І становив $(122,2 \pm 10,4)$ мкг/л, у групі Hр-негативних пацієнтів, які не приймали пантопразол, рівень пепсиногену І становив $(89,7 \pm 5,4)$ мкг/л. У групі Hр-позитивних осіб, які приймали пантопразол, і групі Hр-негативних хворих, які приймали пантопразол, рівні пепсиногену І становили $(96,1 \pm 6,8)$ мкг/л і $(86,6 \pm 5,4)$ мкг/л відповідно. Порівняльний аналіз виявив, що в пацієнтів, які приймали тільки АСК у дозі 75 мг і були Hр-негативними, рівень пепсиногену був вірогідно меншим ($p < 0,003$), ніж у пацієнтів, які приймали тільки АСК у дозі 75 мг і були Hр-позитивними. За результатами аналізу ROC-кривої встановлено, що найкраща точка відсічення для рівня пепсиногену І, при якому з'являється ризик пошкодження слизової оболонки шлунка, становить $> 125,4$ мкг/л (чутливість 77,3 % (95% ДІ: 54,6–92,2), специфічність 95,0 % (95% ДІ: 75,1–99,9); AUC $0,785 \pm 0,080$; $p < 0,001$). Нами встановлено вірогідний обернений кореляційний зв'язок ($p < 0,01$) між рівнем пепсиногену І та інфікованістю Hр. Коефіцієнт кореляції становив $-0,53$, що свідчить про помірний зв'язок досліджених параметрів. Не було встановлено вірогідних відмінностей ($p > 0,05$) за рівнем пепсиногену І між Hр-негативними та Hр-позитивними пацієнтами, які приймали АСК у дозі 75 мг і пантопразол у дозі 40 мг. При порівнянні Hр-позитивних пацієнтів, які отримували тільки АСК, і пацієнтів, які отримували АСК і пантопразол, було встановлено вірогідне зменшення ($p < 0,04$) рівня пепсиногену І. Рівні пепсиногену І у таких групах становили $(122,2 \pm 10,4)$ мкг/л проти $(96,1 \pm 6,8)$ мкг/л відповідно. Не встановлено вірогідних відмінностей ($p > 0,05$) за рівнем пепсиногену І між Hр-негативними групами хворих: особами, які приймали тільки АСК, і хворими, які приймали АСК і пантопразол. Рівні пепсиногену І у таких групах становили $(89,7 \pm 5,4)$ мкг/л проти $(86,6 \pm 5,4)$ мкг/л відповідно. **Висновки.** Наявність Hр-інфекції у хворих, які отримують АСК навіть у малих дозах (75 мг), є фактором ризику вірогідного підвищення ($p < 0,003$) рівня пепсиногену І. Прийом пантопразолу вірогідно зменшує ($p < 0,04$) рівень пепсиногену І (маркер деструкції слизової оболонки шлунка) у Hр-інфікованих пацієнтів, які отримують АСК у малих дозах (75 мг). Отже, пантопразол може вважатись препаратом вибору у вказаній категорії хворих.

Ключові слова: патологія серцево-судинної системи; ацетилсаліцилова кислота; антиагреганти; *Helicobacter pylori*; слизова оболонка; пепсиноген І; інгібітори протонної помпи; пантопразол

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Капітун Алла Григорівна, асистент кафедри внутрішньої та сімейної медицини, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна; e-mail: allayankovetska@gmail.com; контактний телефон: +380 (67) 431-65-75

For correspondence: Alla Kapitun, Assistant, Department of internal and family medicine, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine, 56, Pirogova st., Vinnytsya, 21018, Ukraine; e-mail: allayankovetska@gmail.com; phone: +380 (67) 431-65-75

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

Вступ

Захворювання серцево-судинної системи (ССС) залишаються провідною причиною смерті в усьому світі, вони призводять щорічно до 17,9 млн смертей [1], що становить 31,5 % усіх смертей населення планети і 45 % усіх смертей від неінфекційних захворювань, до яких відносять серцево-судинні, онкологічні, бронхолегеневі захворювання і цукровий діабет. У Європі від захворювань ССС щорічно помирає понад 4 млн осіб, з них 1,4 млн — у віці до 75 років, що становить 45 % усіх смертей (40 % серед чоловіків і 49 % серед жінок) [2].

Експерти прогнозують подальше зростання соціально-економічного тягаря захворювань ССС унаслідок триваючої урбанізації, збільшення тривалості життя і старіння населення [3]. Так, до 2030 р. очікується зростання загальної глобальної вартості захворювань ССС до пригношених приблизно 1044 млрд доларів США [4].

У той же час у низці розвинених європейських країн відбулося суттєве зниження смертності від хвороб ССС, ці захворювання втратили свої лідируючі позиції: за останніми даними, у 12 країнах Західної Європи чоловіки частіше вмирають від онкологічних захворювань, ніж від патології ССС [1].

Аналіз причин істотного (більше ніж дворазового) зниження смертності від захворювань ССС за останні десятиліття в багатьох розвинених країнах світу показав, що внесок медикаментозного лікування хворих на хвороби ССС у зниження смертності достатньо високий і становить від 23 до 47 %.

У той же час внесок зниження факторів ризику на рівні популяції (всього населення або груп населення) в зменшення захворювань ССС ще більш значущий і становить від 44 до 60 % [5].

Профілактика ефективна: дотримання принципів здорового способу життя і зниження рівня основних факторів ризику на рівні популяції може запобігти до 80 % передчасних смертей від хвороб ССС [6].

У зв'язку з викладеним вище проведення активної кардіоваскулярної профілактики на широкому популяційному рівні та в щоденній клінічній практиці — найважливіша умова подальшого зниження смертності від патології ССС.

Важливе місце в профілактиці тромбоемболічних ускладнень і патогенетичній терапії ішемічної хвороби серця (ІХС) посідає призначення препаратів ацетилсаліцилової кислоти (АСК). Антиагрегантна терапія низькими дозами АСК (75–150 мг) значно знижує частоту летальних випадків від кардіо- і цереброваскулярних подій.

Ефективність АСК у первинній профілактиці атеротромботичних ускладнень у пацієнтів високого ризику і при вторинній профілактиці доведена численними плацебо-контрольованими дослідженнями у хворих з різноманітною патологією, що включає гострий коронарний синдром, стабільну стенокардію, ішемічний інсульт, периферичний атеросклероз [7, 8].

З метою профілактики серцево-судинних ускладнень АСК застосовується у хворих з атеросклерозом периферичних артерій нижніх кінцівок, цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією [8, 9].

АСК залишається препаратом вибору для більшості хворих на ІХС. Зокрема, результати дослідження SAPAT свідчать про зниження під впливом АСК у добовій дозі 75 мг частоти інфаркту міокарда та раптової серцевої смерті на 34 % ($p = 0,003$) [10].

Метааналіз Antithrombotic Trialists Collaboration, до якого увійшли результати лікування 2920 хворих на стабільну стенокардію, засвідчив зниження на 33 % імовірності серйозних серцево-судинних ускладнень, таких як інфаркт, інсульт і кардіальна смерть, завдяки впливу АСК порівняно з плацебо і групою хворих, які не отримували лікування (9,9 % проти 14,1 %; $p < 0,001$) [11].

За даними 11 багатоцентрових плацебо-контрольованих досліджень за участю майже 19 тисяч хворих з інфарктом міокарда в анамнезі, прийом АСК знижує смертність на 31 %, частоту повторного нефатального інфаркту — на 31 %, частоту нефатального інсульту — на 42 % [12].

Механізм дії АСК зумовлений необоротним пригніченням циклооксигенази тромбоцитів, унаслідок чого зменшується синтез циклічних ендоперекисів, які є попередниками потужного вазоконстриктора та індуктора агрегації тромбоцитів — тромбоксану A_2 [13]. У низьких дозах (наприклад, 75–150 мг/добу) АСК в основному інгібує тромбоксан і зберігає баланс на накопиченні антиагрегантного й вазодилатуючого ефекту. Це є основою його застосування для профілактики тромбозів і серцево-судинних ускладнень.

Крім зниження синтезу тромбоксану, АСК зменшує утворення простагліну — речовини, що діє проти-лежно щодо тромбоксану, а саме: сприяє вазодилатації та пригнічує агрегацію тромбоцитів [14]. Це відбувається через пригнічення активності ферменту циклооксигенази: ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Оскільки простагліни синтезуються в ендотеліальних клітинах, зниження їх продукції може обмежувати позитивні ефекти АСК у судинній системі. Однак у клінічних дозах препарат сильніше впливає на тромбоксан у тромбоцитах, після чого ці клітини не здатні синтезувати нову ЦОГ після її інгібування. Ендотеліальні клітини, навпаки, мають ядро і можуть відновлювати синтез простагліну.

У той же час слід зазначити, що пригнічення активності ферменту циклооксигенази має значний вплив на синтез простагландинів та інших біологічно активних речовин унаслідок порушення метаболізму арахідонової кислоти. Простагландини захищають слизову оболонку шлунка, стимулюючи секрецію слизу та бікарбонатів, а також покращують кровообіг, а пригнічення ЦОГ може призвести до виразкування, виникнення ерозій і кровотеч.

Пригнічення ЦОГ може також призводити до пригнічення агрегації тромбоцитів, що може знизити ризик тромбоутворення, але в той же час збільшує ризик кровотечі.

Крім того, АСК має додаткову здатність пошкоджувати слизову оболонку шлунка при безпосередньому контакті з нею (тобто задіяні не тільки ЦОГ-опосередковані механізми). До того ж із профілактичною метою препарат, як правило, призначається невизначено довго [14].

Саме тому поряд з безперечною клінічною ефективністю АСК актуальною проблемою антиагрегантної терапії в цієї категорії пацієнтів є ерозивно-виразкові пошкодження слизової оболонки шлунка [15].

Відповідь на питання, наскільки безпечним для шлунково-кишкового тракту є прийом АСК, дає ASPREE — міжнародне рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, у якому взяли участь 19 114 осіб похилого віку (16 703 — в Австралії і 2411 — у Сполучених Штатах). Дослідження почалося у 2010 році й охопило учасників віком 70 років і старше. До нього не допускалися учасники, які мали інвалідність або якісь специфічні показання до прийому АСК. Простіше кажучи, це були відносно здорові люди, які приймали АСК «для профілактики» [16, 17]. Дослідження показало, що кількість серцево-судинних подій, включно з ІХС, нефатальними серцевими нападами та фатальним і нефатальним ішемічним інсультом, була практично однаковою в групах АСК і плацебо. У групі АСК серцево-судинні події відбулися в 448 осіб (порівняно з 474 пацієнтами в групі плацебо).

Однак дослідники відзначили, що прийом АСК був пов'язаний зі значно підвищеним ризиком кровотеч, зокрема в шлунково-кишковому тракті. Клінічно значущими кровотечами виявилися: геморагічний інсульт, шлунково-кишкові кровотечі або інші кровотечі, що потребували переливання або госпіталізації. Вони спостерігалися в 361 особи (3,8 %) у групі АСК і у 265 (2,7 %) пацієнтів, які приймали плацебо [16, 17].

Досліджень, що вивчали безпеку застосування АСК для шлунково-кишкового тракту, є немало, зокрема, на теренах Вінницької області В.О. Шапринський і В.Д. Романчук у період з 2008 по 2013 р. пролікували 238 пацієнтів у Центрі шлунково-кишкових кровотеч Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, у яких було діагностовано гостру або хронічну виразку, ускладнену профузною кровотечею. Пацієнти попередньо застосовували АСК, інші нестероїдні протизапальні препарати й антиагреганти. 25 % пацієнтів приймали декілька препаратів різних груп одночасно. Тривалість застосування препаратів становила від 2—3 днів до 6 років [18].

Отже, гастротоксичні ефекти АСК є серйозним приводом для занепокоєння, оскільки вони стають основним фактором поганої прихильності до лікування й переривання прийому препарату [19]. Клінічне значення низької прихильності до прийому АСК визначається значним збільшенням частоти серцево-судинних подій у пацієнтів високого ризику при припиненні лікування [20, 21].

Ще одним важливим чинником, що може призвести до утворення виразок шлунка і дванадцятипалої кишки, які можуть бути причиною кровотечі, є інфекція *Helicobacter pylori* (*Hp*) [22, 23]. За наявності *Hp*-інфекції ризик кровотеч із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту зростає в 4,9 раза на тлі низьких доз АСК [23]. Саме тому, відповідно до сучасних рекомендацій, АСК та інфекція *Hp* вважаються незалежними чинниками виникнення виразок шлунка і дванадцятипалої кишки та розвитку шлунково-кишкової кровотечі [22].

У той же час доведеним є той факт, що інфекція *Hp* є однією з головних причин хронічних захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки [24].

Діагностика захворювань шлунка включає комплекс методів, спрямованих на визначення функціональних, структурних і морфологічних змін у шлунку. Методи поділяються на неінвазивні й інвазивні, а також доповнюються лабораторними й інструментальними дослідженнями.

Інвазивні методи діагностики захворювань шлунка дозволяють точно оцінити стан слизової оболонки, ступінь ураження і характер морфологічних змін. Вони є основою діагностики захворювань шлунка, але не можуть вірогідно оцінити стан слизової оболонки та вказати на причину виникнення захворювання, наприклад на інфікування *Hp* [18].

Серед неінвазивних маркерів діагностики процесів запалення в слизовій оболонці шлунка використовуються визначення пепсиногенів I і II, гастрину та інфікування *Hp* [25].

Окрему увагу приділяють пепсиногену I, що виробляється головними клітинами, які розташовані в залозах тіла і дна шлунка. У нормі його концентрація в крові в 3—4 рази більша, ніж пепсиногену II [26, 27].

Ще в кінці 70-х років ХХ сторіччя встановлено, що рівень пепсиногену I має тісний кореляційний зв'язок з піком секреції хлористоводневої кислоти, який був встановлений при вивченні рівня пепсиногену I у пацієнтів із препілоричною виразкою та виразкою дванадцятипалої кишки. Чим вищий рівень пепсиногену I, тим більш потужна секреція хлористоводневої кислоти в парієтальних клітинах шлунка [28]. Крім того, встановлено тісний кореляційний зв'язок між рівнем пепсиногену I і внутрішньошлунковим рН у пацієнтів з функціональними розладами шлунка, у яких були відсутні явища атрофії в слизовій оболонці шлунка [29].

Більшість досліджень пепсиногену I припадає на вивчення неінвазивної оцінки атрофічних процесів у слизовій оболонці шлунка для можливості динамічного спостереження за явищами прогресування та прогнозування виникнення аденокарциноми шлунка [30, 31]. Визначення концентрації пепсиногену I для ранньої діагностики атрофічного гастриту набуло поширення в багатьох розвинених країнах, а в Японії було включено в обов'язкову методику скринінгового дослідження [32].

Однак у пацієнтів, які мали пептичну виразку дванадцятипалої кишки, або пацієнтів з неатрофічним гастритом, які були інфіковані *Hp*, рівень пепсиногену I через 1 рік після вдалої ерадикації *Hp* вірогідно знижувався [33, 34].

Додатковим фактором, що впливає на рівень пепсиногену I, вважають прийом нестероїдних протизапальних препаратів [35], а поєднання *Hp* і нестероїдних протизапальних препаратів збільшує ймовірність пошкодження слизової оболонки шлунка і вірогідно підвищує рівень пепсиногену I [36, 37].

Мета: оцінити вплив АСК у дозі 75 мг на рівень пепсиногену I у хворих з патологією ССС залежно від *Hp*-статусу і прийому пантопразолу.

Матеріали та методи

Дослідження було виконано у 2020 році. Нами проведено визначення рівня пепсиногену I у 82 хворих із патологією ССС, які звернулись на кафедру внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова вперше.

Критерієм включення пацієнтів у дослідження був прийом АСК у дозі 75 мг не менше від 1 року з приводу захворювань ССС і відсутність антигелікобактерної фармакотерапії в анамнезі; також включалися пацієнти, які відповідали цим критеріям і на момент звернення відповідно до наявних показань приймали як гастропротектор інгібітор протонної помпи (ІПП) пантопразол у дозі 40 мг на добу тривалістю не менше ніж 1 місяць.

Підтвердженням наявності або відсутності інфікування *Hp* було визначення сумарних антитіл (IgG та IgM) до *Hp*.

З дослідження виключалися пацієнти, які будь-коли отримували антигелікобактерну фармакотерапію, а також пацієнти, які як гастропротектор приймали будь-які інші ІПП, крім пантопразолу.

Залежно від *Hp*-статусу і прийому ІПП пантопразолу пацієнти були розподілені на 4 групи:

— група 1 ($n = 22$): *Hp*-позитивні хворі, які не приймали пантопразол. Ця група складалась із 17 жінок і 5 чоловіків, а середній вік пацієнтів становив ($58,3 \pm 2,3$) року;

— група 2 ($n = 20$): *Hp*-негативні хворі, які не приймали пантопразол. У цю групу входили 14 жінок і 6 чоловіків, середній вік пацієнтів становив ($60,6 \pm 1,9$) року;

— група 3 ($n = 20$): *Hp*-позитивні хворі, які з метою гастропroteкції на момент обстеження приймали пантопразол. У цю групу входили 15 жінок і 5 чоловіків, середній вік хворих становив ($62,8 \pm 2,3$) року;

— група 4 ($n = 20$): *Hp*-негативні хворі, які з метою гастропroteкції на момент обстеження приймали пантопразол. У неї увійшли 13 жінок і 7 чоловіків. Середній вік хворих цієї групи становив ($61,2 \pm 2,6$) року.

За віком, статтю і тривалістю прийому АСК і пантопразолу групи не відрізнялись між собою ($p > 0,05$), отже, отримані результати могли бути порівняні між собою.

Визначення рівня пепсиногену I нашим пацієнтам проводилось у Товаристві з обмеженою відповідальністю «Діагностичний центр Меділабс», м. Вінниця. Референтні значення для пепсиногену I згідно з даними лабораторії становили 30–130 мкг/л.

При проведенні статистичного аналізу отриманих результатів нами проведено розрахунок середньо-арифметичної та стандартної похибки середньо-арифметичної. Розрахунок статистичної вірогідності різниці між двома вибірками середньої арифметичної та її стандартної похибки виконувався за *t*-критерієм Стьюдента.

Кореляційний зв'язок між рівнем пепсиногену I та інфікованістю *Hp*, прийомом пантопразолу у хворих із патологією ССС, які приймали АСК у дозі 75 мг,

вивчався шляхом розрахунків коефіцієнтів лінійної парної кореляції.

Вибір оптимального порогового значення пепсиногену I для оцінки можливого пошкоджуючого впливу *Hp* на слизову оболонку шлунка у хворих з патологією ССС, які отримували АСК у дозі 75 мг, проводився шляхом аналізу ROC-кривих (Receiver Operator Characteristic) за результатами аналізу рівнів пепсиногену I у *Hp*-інфікованих і *Hp*-неінфікованих пацієнтів.

Для встановлення протективної дії пантопразолу на слизову оболонку шлунка у хворих з патологією ССС, які отримували АСК у дозі 75 мг, проводився аналіз ROC-кривих (Receiver Operator Characteristic) за результатами порівняння рівнів пепсиногену I у *Hp*-інфікованих і *Hp*-неінфікованих пацієнтів, які на момент обстеження приймали пантопразол у дозі 40 мг на добу не менше від 1 місяця.

Обробка отриманих результатів проводилась на комп'ютері з ліцензованим програмним забезпеченням Windows 10 Pro (ідентифікатор пристрою 68DF4479-419C-448A-AE5C-8E02B19510A3; код продукту 00330-50007-01876-AA0EM), Microsoft Office 2007 Word, Excel (код продукту 89388-714-8535007-65623) і за допомогою комп'ютерної програми MedCalc® Software bvba.

Дослідження виконано відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи медичних досліджень із залученням людини, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідних законів, наказів МОЗ України. Протоколи дослідження затверджено Комісією з біоетики ВНМУ імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна (протокол № 1 від 20.01.2025).

Результати

Нами встановлено, що в групі 1 (*Hp*-позитивні, не приймали пантопразол) рівень пепсиногену I становив ($122,2 \pm 10,4$) мкг/л, у групі 2 (*Hp*-негативні, не приймали пантопразол) рівень пепсиногену I становив ($89,7 \pm 5,4$) мкг/л. У групі 3 (*Hp*-позитивні, приймали пантопразол) і групі 4 (*Hp*-негативні, приймали пантопразол) рівні пепсиногену I становили ($96,1 \pm 6,8$) мкг/л і ($86,6 \pm 5,4$) мкг/л відповідно.

При порівняльному аналізі виявилось, що в пацієнтів із хворобами ССС, які приймали тільки АСК у дозі 75 мг і були *Hp*-негативними (група 2), рівень пепсиногену був вірогідно меншим ($p < 0,003$), ніж у пацієнтів, які також приймали тільки АСК у дозі 75 мг і були *Hp*-позитивними (група 1). Рівні пепсиногену в таких групах становили ($89,7 \pm 5,4$) мкг/л проти ($122,2 \pm 10,4$) мкг/л відповідно.

Слід зазначити, що за результатами аналізу ROC-кривої рівня пепсиногену I у *Hp*-інфікованих і *Hp*-неінфікованих пацієнтів з патологією ССС, які приймають АСК у дозі 75 мг на добу, встановлено (рис. 1): найкраща точка відсічення для рівня пепсиногену I, при якому з'являється ризик пошкодження слизової оболонки шлунка, становить $> 125,4$ мкг/л (чутливість 77,3 % (95% ДІ: 54,6–92,2), специфічність 95,0 % (95% ДІ: 75,1–99,9), AUC $0,785 \pm 0,08$; $p < 0,001$).

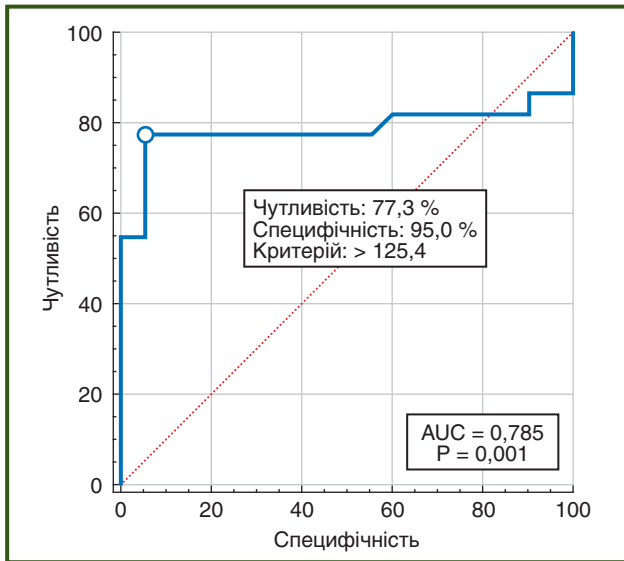


Рисунок 1 — ROC-крива оцінки рівня пепсиногену I як прогностичного маркера пошкодження слизової оболонки шлунка у хворих з патологією CCC, які приймають АСК у дозі 75 мг на добу

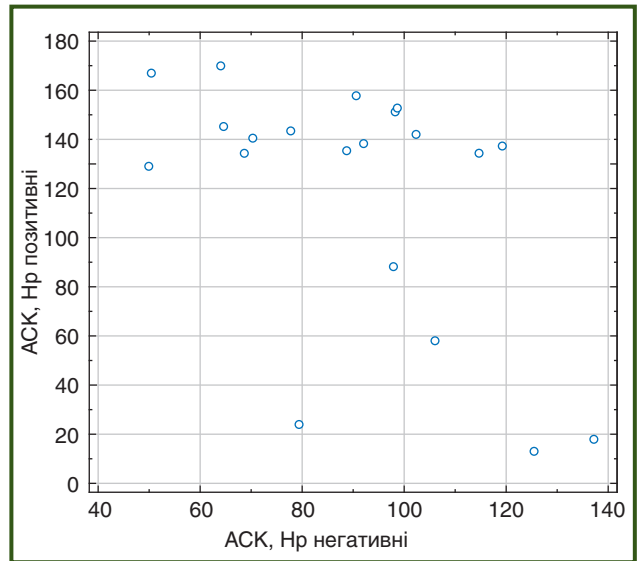


Рисунок 2 — Кореляційний зв'язок між рівнем пепсиногену I та інфікованістю Нр у хворих з патологією CCC, які приймають АСК у дозі 75 мг на добу

Відповідно до класифікації моделей ROC-кривої запропонована модель для визначення рівня пепсиногену I у хворих з патологією CCC, які отримують АСК у дозі 75 мг, має добру якість (рис. 1).

Крім того, нами встановлено вірогідний обернений кореляційний зв'язок ($p < 0,01$) між рівнем пепсиногену I та інфікованістю *Нр* у пацієнтів з патологією CCC, які приймали тільки АСК у дозі 75 мг на добу (рис. 2). Коефіцієнт кореляції становив $-0,53$, що свідчить про помірний зв'язок досліджених параметрів.

Нами не було встановлено вірогідних відмінностей ($p > 0,05$) за рівнем пепсиногену I між групами пацієнтів із хворобами CCC, які приймали АСК у дозі 75 мг і пантопразол у дозі 40 мг і були *Нр*-негативними (група 4) і *Нр*-позитивними (група 3). Рівні пепсиногену в таких групах становили $(86,6 \pm 5,4)$ мкг/л проти $(96,1 \pm 6,8)$ мкг/л відповідно.

При порівнянні *Нр*-позитивних груп пацієнтів з патологією CCC, які отримували тільки АСК у дозі 75 мг (група 1), і пацієнтів, які отримували АСК у дозі 75 мг і пантопразол 40 мг (група 3), було встановлено вірогідне зменшення ($p < 0,04$) рівня пепсиногену I у групі 3. Рівні пепсиногену I у таких групах становили $(122,2 \pm 10,4)$ мкг/л проти $(96,1 \pm 6,8)$ мкг/л відповідно.

Нами не встановлено вірогідних відмінностей ($p > 0,05$) за рівнем пепсиногену I між *Нр*-негативними групами хворих з патологією CCC: групою 2, що приймала АСК у дозі 75 мг, і групою 4, що приймала АСК у дозі 75 мг і пантопразол у дозі 40 мг. Рівні пепсиногену I в таких групах становили $(89,7 \pm 5,4)$ мкг/л проти $(86,6 \pm 5,4)$ мкг/л відповідно.

Обговорення

Проведене нами дослідження щодо визначення рівня пепсиногену I дало можливість оцінити вплив на слизову оболонку шлунка АСК у дозі 75 мг у хво-

рих з патологією CCC залежно від *Нр*-статусу і прийому пантопразолу. Отримані нами дані підтверджують, що інфікування *Нр* у хворих з патологією CCC, які отримують препарати АСК, є додатковим фактором ризику деструктивних змін слизової оболонки шлунка, що збігається з результатами досліджень інших вчених.

Зокрема, у дослідженнях Jing Sham, Hongjun Lei та співавт. встановлено, що в пацієнтів з ерозивно-виразковими пошкодженнями слизової оболонки шлунка, які приймали низькі дози АСК та були інфіковані *Нр*, рівень пепсиногену I у крові був вірогідно вищим. Дослідники запропонували вважати рівень пепсиногену I > 123 мкг/л (чутливість 80 % і специфічність 61,4 %) таким, що дає можливість прогнозування ерозивно-виразкових пошкоджень шлунка [38]. У нашій науковій роботі встановлено, що такою точкою відсічення є рівень пепсиногену I $> 125,4$ мкг/л (чутливість 77,3 %, специфічність 95,0 %).

Під час вивчення протективної дії пантопразолу на слизову оболонку шлунка у хворих з патологією CCC, які отримували АСК у дозі 75 мг і були інфіковані *Нр*, нами встановлено, що прийом пантопразолу призводить до вірогідного ($p < 0,003$) зменшення рівня пепсиногену I у *Нр*-інфікованих пацієнтів, які отримували АСК у дозі 75 мг.

У той же час слід зазначити, що існують дослідження, у яких було встановлено підвищення рівня пепсиногену I у практично здорових добровольців, які отримували ІПП [39, 40]. Подібні результати були отримані і під час лікування хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та функціональну шлункову диспепсію [41].

Такі відмінності в результатах досліджень можна пояснити тим, що рівень пепсиногену I збільшувався в *Нр*-негативних пацієнтів, які не приймали АСК, а з метою гастропротекції отримували такі інгібітори про-

тонної помпи, як омепразол або езомепразол, у подвійних стандартних дозах. Тоді як у нашому дослідженні пацієнти були інфіковані *Hp*, приймали АСК і як ІПП отримували пантопразол у стандартній дозі один раз на добу.

Вважається, що підйом рівня пепсиногену I у пацієнтів, які отримують ІПП, пов'язують з гастрином, який реактивно збільшується на тлі прийому вказаних препаратів [40, 42]. Однак пантопразол, навіть при тривалому призначенні, має помірний вплив на рівень гастрину в сироватці крові [43].

Можливо, саме цим можна пояснити зменшення рівня пепсиногену I у групах пацієнтів з патологією CCC, які приймають АСК і пантопразол.

Відсутність додаткового зниження пепсиногену I у групі *Hp*-негативних хворих, які приймали низькі дози АСК і пантопразол, порівняно з групою *Hp*-негативних пацієнтів, які приймали тільки АСК, збігається з клінічним спостереженням Ф.К. Chan, S.C. Chung та співавт. Цими вченими було встановлено, що серед пацієнтів з інфекцією *Hp* і кровотечею з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в анамнезі, які приймають низькі дози АСК, ерадикація *Hp* була еквівалентна лікуванню ІПП (пантопразолом) щодо запобігання повторній кровотечі. Однак ця закономірність не працює з пацієнтами, які приймають інші нестероїдні протизапальні препарати або їх комбінацію з АСК в антиагрегантних дозах [44, 45]. Використання пантопразолу для профілактики ерозивно-виразкових пошкоджень слизової оболонки шлунка навіть мало перевагу перед ерадикацією *Hp* у пацієнтів похилого віку [46].

Висновки

1. Наявність *Hp*-інфекції у хворих, які отримують АСК навіть у малих дозах (75 мг), є фактором ризику вірогідного підвищення ($p < 0,003$) рівня пепсиногену I.

2. Прийом пантопразолу вірогідно зменшує ($p < 0,04$) рівень пепсиногену I (маркер деструкції слизової оболонки шлунка) у *Hp*-інфікованих пацієнтів, які отримують АСК у малих дозах (75 мг). Отже, пантопразол може вважатись препаратом вибору у вказаній категорії хворих.

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

Інформація про фінансування. Робота виконується в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Оцінка сучасного стану поширеності найбільш розповсюджених захворювань на первинній ланці надання медичної допомоги та розробка заходів по їх превенції» (номер держреєстрації 0124U002527).

Внесок авторів. Палій І.Г. — концепція і дизайн дослідження; Заїка С.В. — дизайн дослідження, збирання і обробка матеріалів; Капітун А.Г. — аналіз отриманих даних, написання тексту; Музичук О.М. — збирання й обробка матеріалів.

Список літератури

1. World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2018. Accessed September 6, 2019.
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-3245.
3. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020.
4. Chen S, Kuhn M, Prettnner K, Bloom DE. The macroeconomic burden of noncommunicable diseases in the United States: Estimates and projections. *PLoS ONE*. 2018;13(11):e0206702. doi: 10.1371/journal.pone.0206702.
5. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678.
6. Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, et al. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population-based observational study. *BMJ*. 2016;352:i721. doi: 10.1136/bmj.i721.
7. Лутай М.І. Сучасні принципи медикаментозного лікування хворих зі стабільною стенокардією. *Національна фармакологія*. 2018;2(1):3-8.
8. Нетяженко Н.В. Оцінка ефективності антитромбоцитарних препаратів у неврологічній та кардіологічній практиці: стан проблеми, гендерні відмінності, можливості оптимізації. *Український неврологічний журнал*. 2015;2:14-18.
9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
10. Łabuz-Roszak B, Horyniecki M, Łacka-Gaździk B. Acetylsalicylic acid in the prevention and treatment of cardiovascular diseases. 2018.
11. Zuo HJ, Deng LQ, Wang JW. Current status and the consistency analysis of using two criteria for decision making of aspirin use for the primary prevention of ischemic cardiovascular disease in outpatients. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2018;46(4):298-303. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.04.009.
12. Almas A, Karim M, Murtaza G, et al. Aspirin in primary prevention of myocardial infarction/angina and stroke in hypertensive patients. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2018;28(7):519-524. doi: 10.29271/jcpsp.2018.07.519.
13. Løn N, Engel S, Damholt A, et al. Bifidobacterium breve Bif195 ameliorates aspirin-induced gastric mucosal damage: A randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;59(3):341-349. doi: 10.1111/apt.17817.
14. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):e177-e232. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.010.
15. Палій І.Г., Заїка С.В., Янковецька А.Г. Ураження шлунково-кишкового тракту у хворих із патологією серцево-судинної системи, які приймають ацетилсаліцилову кислоту: синдромальна діагностика та можливі шляхи корекції. *Сучасна гастроентерологія*. 2015;(3):29-38.

16. Hawk ET, Maresso KC. The ASPREE Trial: An unanticipated stimulus for greater precision in prevention? *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(3):221-222. doi: 10.1093/jnci/djaa169.
17. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Baseline characteristics of participants in the ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly) study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(11):1586-1593. doi: 10.1093/gerona/glx151.
18. Шапринський В.О., Романчук В.Д., Коваль В.М. Тактика і результати лікування гострої кровотечі за виразково-ерозивного ураження гастродуоденальної зони внаслідок застосування препаратів гастроагресивної дії. *Клінічна хірургія.* 2014;(9):10-13.
19. Li Z, Fu S, Yang J, et al. Effects of aspirin on the gastrointestinal tract: Pros vs. cons. *Oncol Lett.* 2020;20(3):1-10. doi: 10.3892/ol.2020.11845.
20. Cea Soriano L, Bueno H, Lanas A, García Rodríguez LA. Cardiovascular and upper gastrointestinal bleeding consequences of low-dose acetylsalicylic acid discontinuation. *Thromb Haemost.* 2013;110(6):1298-1304. doi: 10.1160/TH13-03-0215.
21. Hamood H, Hamood R, Green MS, Almog R. Effect of adherence to evidence-based therapy after acute myocardial infarction on all-cause mortality. *Pharmacoevidenciol Drug Saf.* 2015;24(10):1093-1104. doi: 10.1002/pds.3810.
22. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022;71(9):1724-1762. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
23. Guo CG, Zhang HH, Singh A, et al. Divergent trends of hospitalizations for upper and lower gastrointestinal bleeding based on population prescriptions of aspirin, proton pump inhibitors and *Helicobacter pylori* eradication therapy. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(5):609-618.
24. Guo CG, Zhang HH, Singh A, et al. Incidences, temporal trends and risks of hospitalisation for gastrointestinal bleeding in new or chronic low-dose aspirin users after treatment for *Helicobacter pylori*: a territory-wide cohort study. *Gut.* 2020;69(3):445-453.
25. Syrjänen K, Leivonen M, Haapanen H, et al. GastroPanel® biomarker assay: the most comprehensive test for *Helicobacter pylori* infection and its clinical sequelae. A critical review. *Anticancer Res.* 2019;39(3):1091-1101.
26. *Gastrointestinal and Liver Disease (Ninth Edition).* 2010;1:817-832.e7.
27. Shah SC, Piazzuelo MB, Kuipers EJ. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology.* 2021;161(4):1325-1337.
28. Samloff IM, Secrist DV, Passaro E. A study of the relationship between serum group I pepsinogen and acid secretion. *Gastroenterology.* 1975;69(6):1196-1200.
29. Melashchenko S. Assessment of gastric acidity by short-duration intragastric pH-monitoring with standardised breakfast in functional and some other dyspepsias. *Gastroenterology Rev.* 2020;15(3):258-266. doi: 10.5114/pg.2020.99041.
30. Зак М.Ю. Рівень сироваткового пепсиногену-І в залежності від наявності та ступеня атрофії слизової оболонки тіла шлунка у пацієнтів із хронічним *H. pylori*-асоційованим гастритом. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2009;36:20-22.
31. Huang RJ, Hwang JH. Improving the Early Diagnosis of Gastric Cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2021;31(3):503-517. doi: 10.1016/j.giec.2021.02.005.
32. Koc DO. Serum pepsinogen levels and OLGA/OLGIM staging in the assessment of atrophic gastritis types. *Postgrad Med J.* 2022;98(1160):441-445.
33. Miki K, Urita Y. Using serum pepsinogens wisely in a clinical practice. *J Dig Dis.* 2007;8(1):8-14. doi: 10.1111/j.1443-9573.2007.00278.x.
34. Miwa H, Ohkusa T, Nomura T, Asaoka D, Kurosawa A, Sakamoto N, Abe S, Hojo M, Terai T, Ogihara T, Sato N. Improvement in serum pepsinogens and gastrin in long-term monitoring after eradication of *Helicobacter pylori*: comparison with *H. pylori*-negative patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(Suppl 1):25-32. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.01970.x.
35. Lanas AI, Nerín J, Esteva F, Sáinz R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandin effects on pepsinogen secretion by dispersed human peptic cells. *Gut.* 1995;36(5):657-663. doi: 10.1136/gut.36.5.657.
36. Kono Y, Okada H, Takenaka R, Miura K, Kanzaki H, Hori K, et al. Does *Helicobacter pylori* exacerbate gastric mucosal injury in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs? A multicenter, retrospective, case-control study. *Gut Liver.* 2016;10(1):69-75. doi: 10.5009/gnl14372.
37. Santucci L, Fiorucci S, Patoia L, Di Matteo FM, Brunori PM, Morelli A. Severe gastric mucosal damage induced by NSAIDs in healthy subjects is associated with *Helicobacter pylori* infection and high levels of serum pepsinogens. *Dig Dis Sci.* 1995;40(9):2074-2080. doi: 10.1007/BF02208681.
38. Shan J, Lei H, Shi W, Sun X, Tang Y, Ren C. High serum pepsinogen I and beta *Helicobacter pylori* infection are risk factors for aspirin-induced gastroduodenal injury. *Dig Dis.* 2018;36(1):66-71. doi: 10.1159/000477203.
39. Jha AK, Kumari A. Comparative study of esomeprazole and omeprazole on human by serum pepsinogen-I estimation method as a biomarker of gastric inflammation. *Int J Health Clin Res.* 2021;4(19):371-373.
40. Di Mario F, Ingegnoli A, Altavilla N, Cavallaro LG, Bertolini S, Merli R, et al. Influence of antisecretory treatment with proton pump inhibitors on serum pepsinogen I levels. *Fundam Clin Pharmacol.* 2005;19(4):497-501. doi: 10.1111/j.1472-8206.2005.00348.x.
41. Мелашенко С.Г., Чернобровий В.М., Байол Я.О., Кізлова Н.М. Динаміка сироваткових пепсиногенів на тлі прийому подвійних стандартних доз омепразолу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та функціональні шлункові диспепсії. *Гастроентерологія.* 2013;3(49):32-39.
42. Abuduwalli M, Boda T, Ito M, Takigawa H, Kotachi T, Matsuo T, Oka S, Tanaka S. Serum Gastrin and Pepsinogen Levels after Administration of Acid Secretion Inhibitors for Ulcers due to Endoscopic Submucosal Dissection in Patients with Early Gastric Cancer. *Gastroenterology Research and Practice.* 2022;2022:2830227. doi: 10.1155/2022/2830227.
43. Bardhan KD, Cherian P, Bishop AE, Polak JM, Romanska H, Perry MJ, et al. Pantoprazole therapy in the long-term management of severe acid peptic disease: clinical efficacy, safety, serum gastrin, gastric histology, and endocrine cell studies. *Am J Gastroenterol.* 2001 Jun;96(6):1767-76. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03185.x.
44. Chan FK, Chung SC, Suen BY, Lee YT, Leung WK, Leung VK, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med.* 2001 Mar 29;344(13):967-73. doi: 10.1056/NEJM200103293441304.
45. Zhuravova LV, Oliynyk MO. NSAID-induced gastropathy in family medicine practice. *Suchasna Gastroenterology.* 2018;3(101):48-53.
46. Battaglia G, Germanà B, Marin R, Valerio G. Pantoprazole versus one-week *Helicobacter pylori* eradication therapy for the prevention of acute NSAID-related gastroduodenal damage in elderly subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 Aug;14(8):1077-82. doi: 10.1046/j.1365-2036.2000.00804.x. PMID: 10930903.

Отримано/Received 18.02.2025

Рецензовано/Revised 25.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 11.04.2025

Information about authors

Iryna Paliy, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Internal and Family Medicine, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: prof.iryana@gmail.com; phone: +380 (67) 900-87-86; <https://orcid.org/0000-0002-9874-6825>

Serhii Zaika, MD, DSc, PhD, Associated Professor at the Department of Internal and Family Medicine, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: serhijdoc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3954-4537>

Alla Kapiton, Assistant at the Department of Internal and Family Medicine, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: allayankovetska@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9348-5198>

Oleksii Muzychuk, 6 year student, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: sikon978@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5491-3484>

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 is carried out within the framework of the research of the Department of Internal and Family Medicine of the Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University "Assessing the current state of the prevalence of the most common diseases in the primary care setting and developing measures for their prevention" (state registration number 0124U002527).

Authors' contribution. Paliy I.G. — concept and design of the study; Zaika S.V. — design of the study, collection and processing of materials; Kapiton A.G. — analysis of the data obtained, writing the text; Muzychuk O.M. — collection and processing of materials.

I.G. Paliy, S.V. Zaika, A.G. Kapiton, O.M. Muzychuk

Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Pepsinogen I as a marker of risk of gastric mucosal cell destruction in *Helicobacter pylori*-infected patients taking acetylsalicylic acid

Abstract. Background. Antiplatelet therapy is a major component of the treatment in patients at high risk of cardiovascular complications. Antiplatelet agents that are used to prevent blood clots can have several adverse effects on the gastrointestinal tract, such as bleeding and ulcers. An additional factor that can lead to the formation of ulcers, which can cause bleeding, is the *Helicobacter pylori* (*Hp*) infection. The purpose was to assess the effect of acetylsalicylic acid (ASA) at a dose of 75 mg on the level of pepsinogen I in patients with cardiovascular disease depending on the *Hp* status and pantoprazole intake. **Materials and methods.** The level of pepsinogen I was determined in 82 patients who had been taking ASA at a dose of 75 mg over at least 1 year for cardiovascular disease and had not a history of anti-helicobacter pharmacotherapy, among which 40 individuals had been received pantoprazole, a proton pump inhibitor, at a dose of 40 mg/day for at least 1 month as a gastroprotector at the time of referral. **Results.** In *Hp*-positive patients who did not take pantoprazole, the level of pepsinogen I was $(122.2 \pm 10.4) \mu\text{g/l}$, in the group of *Hp*-negative patients who did not receive pantoprazole, the level of pepsinogen I was $(89.7 \pm 5.4) \mu\text{g/l}$. In *Hp*-positive and *Hp*-negative individuals who took pantoprazole, the levels of pepsinogen I were $(96.1 \pm 6.8) \mu\text{g/l}$ and $(86.6 \pm 5.4) \mu\text{g/l}$, respectively. A comparative analysis showed that in patients who took only ASA at a dose of 75 mg and were *Hp*-negative, the level of pepsinogen was significantly lower ($p < 0.003$) than in those who also took only ASA at a dose of 75 mg and were *Hp*-positive. According to the results of ROC curve analysis, the best cutoff point for the level of pepsinogen I, at which the risk of damage to the gastric mucosa appears,

is $> 125.4 \mu\text{g/l}$ (sensitivity 77.3 % (95% CI: 54.6–92.2), specificity 95.0 % (95% CI: 75.1–99.9), AUC 0.785 ± 0.080 ; $p < 0.001$). We found a significant inverse correlation ($p < 0.01$) between the level of pepsinogen I and the incidence of *Hp* infection. The correlation coefficient was -0.53 indicating a moderate relationship between the studied parameters. No significant differences ($p > 0.05$) were found in the level of pepsinogen I between *Hp*-negative and *Hp*-positive patients who took ASA at a dose of 75 mg and pantoprazole at a dose of 40 mg. When comparing *Hp*-positive groups who received only ASA and patients who took ASA and pantoprazole, a significant decrease ($p < 0.04$) in the level of pepsinogen I was found. The levels of pepsinogen I in such groups were $(122.2 \pm 10.4) \mu\text{g/l}$ versus $(96.1 \pm 6.8) \mu\text{g/l}$, respectively. No significant differences ($p > 0.05$) were found in the level of pepsinogen I between the *Hp*-negative groups of patients: individuals who took only ASA and those who took ASA and pantoprazole. Pepsinogen I levels in these groups were $(89.7 \pm 5.4) \mu\text{g/L}$ versus $(86.6 \pm 5.4) \mu\text{g/L}$, respectively. **Conclusions.** The presence of *Hp* infection in patients receiving ASA even in low doses (75 mg) is a risk factor for a significant increase ($p < 0.003$) in the level of pepsinogen I. Taking pantoprazole significantly reduces ($p < 0.04$) the level of pepsinogen I (a marker of destruction of the gastric mucosa) in *Hp*-infected patients receiving ASA in low doses (75 mg). Thus, pantoprazole can be considered the drug of choice in this category of patients.

Keywords: cardiovascular disease; acetylsalicylic acid; antiplatelet agents; *Helicobacter pylori*; gastric mucosa; pepsinogen I; proton pump inhibitors; pantoprazole

УДК 616.33-008.8-085:615.24-053.81

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.1.2025.657>

Скрипник І.М., Городницька І.М., Маслова Г.С., Филенко Б.М.
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Оптимізація лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби в осіб молодого віку: роль та місце ребаміпіду

Резюме. Актуальність. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) — це стан, що є наслідком закидання кислого вмісту шлунка до стравоходу і викликає появу печії чи регургітації. Одним із ключових факторів патогенезу цього захворювання є порушення захисної функції фізіологічних антирефлюксних бар'єрів слизової оболонки стравоходу. **Мета:** оцінити вплив ребаміпіду на відновлення захисного бар'єра стравоходу за наявності ерозивної або неерозивної форми ГЕРХ у пацієнтів молодого віку. **Матеріали та методи.** Обстежено 30 хворих на ГЕРХ молодого віку від 18 до 45 років, які страждають на ГЕРХ. Згідно з результатами верхньої ендоскопії сформовано дві групи: I група — 15 пацієнтів з ерозивною формою ГЕРХ та II група — 15 пацієнтів з неерозивною ГЕРХ, що не асоційовані з Н. pylori. Контрольну групу становили 15 практично здорових осіб. Обидві групи хворих приймали інгібітори протонної помпи (ІПП; пантопразол) у стандартних дозах та ребаміпід протягом 30 днів. Учасникам дослідження до та після лікування визначали показники системи NO у плазмі крові: активність сумарної синтази оксиду азоту (gNOS), індукцйбельної форми NOS (iNOS), нейрональної (nNOS) та ендотеліальної (eNOS) форми NOS; функціональну активність поверхнево-епітеліальних клітин слизової оболонки стравоходу оцінювали за рівнем сіалових кислот та глікозаміногліканів. **Результати.** Ознаки ендотеліальної дисфункції при ГЕРХ проявлялися значним підвищенням рівня iNOS у 2,3 раза при ерозивній ГЕРХ ($p = 0,0048$) і у 2,6 раза — при неерозивній ГЕРХ ($p = 0,007$) порівняно з контрольною групою. Активність eNOS була в 1,2 раза нижчою, ніж у контрольній групі, як у пацієнтів з ерозивною ($p = 0,0005$), так і з неерозивною ГЕРХ ($p = 0,0007$). nNOS зросла в 1,6 раза ($p = 0,04$) у пацієнтів з неерозивною ГЕРХ, але її рівень значно знизився після лікування ($p = 0,04$). Рівень нітритів (NO_2) був у 2,6 раза вищим у пацієнтів з ерозивною ГЕРХ ($p < 0,0001$) та у 1,8 раза вищим при неерозивній ГЕРХ ($p = 0,0022$) порівняно з групою практично здорових осіб. Нормалізація рівнів сіалової кислоти і глікозаміногліканів після лікування комплексом ІПП + ребаміпід ($p < 0,0001$ і $p = 0,0001$ відповідно) є підтвердженням відновних та захисних функцій слизової оболонки стравоходу як при ерозивній, так і при неерозивній формі ГЕРХ у молодих пацієнтів. **Висновки.** Додавання ребаміпіду до монотерапії ІПП мало значні переваги щодо корекції показників ендотеліальної дисфункції у хворих як на ерозивну, так і на неерозивну форму ГЕРХ, сприяючи зниженню запальної інфільтрації епітеліального шару і підслизової основи слизової оболонки стравоходу, відновленню епітелію, загоєнню ерозій, що відіграє важливу роль у протективних та репаративних процесах слизової стравоходу. Хоча дослідження, присвячені впливу ребаміпіду на бар'єр слизової оболонки стравоходу, обмежені, механізми його дії свідчать про потенційну користь. Отримані дані можуть бути орієнтирами для подальших клінічних досліджень щодо ефективності ребаміпіду у лікуванні ГЕРХ.

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба; молодий вік; цитопротекція; резистентність слизової оболонки; ребаміпід

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Скрипник Ігор Миколайович, доктор медичних наук, професор, проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти, професор кафедри внутрішньої медицини № 1, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: inskrypnik@gmail.com

For correspondence: Skrypnyk Igor, MD, DSc, PhD, Vice-Rector, Professor of the Department of Internal Medicine 1, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: nskrypnik@gmail.com

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

Вступ

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є другим за частотою діагнозом з боку шлунково-кишкового тракту, з яким пацієнти звертаються за амбулаторною допомогою [1]. ГЕРХ є станом, що розвивається внаслідок закидання вмісту шлунка до стравоходу і викликає появу печії чи регургітації та/або розвиток таких ускладнень, як стравохід Барретта. Ключовим фактором у патогенезі цього захворювання є надмірна тривалість/частота епізодів гастроезофагеального рефлюксу [2–4].

Важлива роль у розвитку ГЕРХ також відведена порушенню механізмів цитопротекції стравоходу. Вважається, що це захворювання є наслідком нездатності фізіологічних антирефлюксних бар'єрів захистити стравохід від частого і тривалого контакту з кислотним і лужним вмістом під час шлунково-стравохідного рефлюксу [5]. Збільшенню частоти контакту слизової оболонки (СО) стравоходу з хлористоводневою кислотою сприяють зниження тиску у нижньому стравохідному сфінктері, неефективний стравохідний кліренс, грижа стравохідного отвору діафрагми, підвищення внутрішньочеревного тиску та зниження рівня саливації.

Згідно з сучасними рекомендаціями, найбільш ефективним підходом до лікування пацієнтів з ГЕРХ є прийом інгібіторів протонної помпи (ІПП) курсом 4–8 тижнів з подальшим переходом на підтримуючу терапію, яка включає призначення антагоністів H_2 -рецепторів гістаміну, а також антацидів чи альгінатів. Однак жоден з препаратів не має безпосереднього впливу на захисні механізми стравоходу, хоча на сьогодні існують припущення, що саме процеси запалення СО та порушення функції імунної системи зумовлюють розвиток та перебіг ГЕРХ [6].

Важливу роль у патогенезі ГЕРХ відіграє порушення функціонування захисного бар'єра слизової оболонки стравоходу — складної багатопланової системи, яка має вирішальне значення у захисних реакціях стравоходу на дію хлористоводневої кислоти, жовчі, механічних пошкоджень тощо. Наразі відомо про захисні фактори, які утворюються залозами підслизової оболонки стравоходу та слиною у процесі жування та забезпечують цілісність слизової оболонки [7].

Розрізняють три рівні, або механізми, цитопротекції. Першим рівнем є передепітеліальний, представлений шаром слизу та бікарбонату. Слиз забезпечує фізичний бар'єр, тоді як бікарбонат, що міститься у слині, допомагає нейтралізувати кислий вміст, який може подразнювати СО стравоходу. Другий — епітеліальний рівень захисту включає багатопланові плоскі епітеліальні клітини, які діють як фізичний бар'єр, запобігаючи дифузії іонів H^+ та факторів агресії (наприклад, жовчних кислот). Епітеліоцити також мають властивість швидко регенерувати, що є вирішальним для підтримки цілісності бар'єра в разі травматизації чи подразнення. Додатковий рівень захисту забезпечується щільністю міжклітинних контактів, основу яких становлять адгезивні білки, які представлені клаудинами, оклюдінами та молекулами адгезії. Третій рівень — постепітеліальний — включає мікроциркуляторне кровоносне русло,

яке забезпечує епітеліальні клітини киснем, водою та поживними речовинами для подальшого утворення слизу і гідрокарбонатів [8].

Одним з ефективних засобів цитопротекторної дії є ребаміпід — мукопротекторний препарат, використання якого доцільне при виразковій хворобі та ГЕРХ. Він індукуює синтез простагландинів, у результаті чого збільшується кровопостачання слизової оболонки шлунка та посилюються процеси захисту і відновлення. Хоча дослідження, присвячені впливу ребаміпиду на бар'єр СО стравоходу, обмежені, механізми його дії свідчать про потенційну користь. Наприклад, існують дослідження, які доводять, що цей препарат поглинає вільні радикали та пригнічує запальні реакції. До лікувальних ефектів ребаміпиду також належать збільшення вироблення муцину, що захищає слизову оболонку стравоходу від пошкоджень, спричинених рефлюксом кислоти або іншими подразниками [9, 12].

Можна припустити, що завдяки підвищенню резистентності захисного бар'єра слизової та зменшенню запалення ребаміпід також полегшує симптоми, пов'язані із захворюваннями стравоходу.

Метою нашого дослідження було оцінити вплив ребаміпиду на відновлення захисного бар'єра стравоходу за наявності ерозивної або неерозивної форми гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів молодого віку.

Матеріали та методи

Обстежено 30 хворих на ГЕРХ молодого віку, які проходили лікування в умовах Комунального підприємства «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради». Діагноз ГЕРХ пацієнтам встановлено відповідно до вимог уніфікованого клінічного протоколу, затвердженого наказом МОЗ України № 943 від 31 жовтня 2013 року. Проведена оцінка клінічних та ендоскопічних проявів ГЕРХ. Усім пацієнтам була проведена верхня ендоскопія, за результатами якої сформовано дві групи: I ($n = 15$) — хворі на ерозивну форму ГЕРХ; II ($n = 15$) — хворі на неерозивну форму ГЕРХ.

Середній вік хворих на ерозивну ГЕРХ I групи становив $(30,33 \pm 6,90)$ року, співвідношення чоловіків та жінок — 10 (66,7 %)/5 (33,3 %). Середній вік пацієнтів II групи з неерозивною формою ГЕРХ становив $(30,0 \pm 7,2)$ року, співвідношення чоловіків та жінок — 6 (60,0 %)/9 (40,0 %).

Контрольну групу становили 15 практично здорових осіб, із них 7 (46,7 %) чоловіків та 8 (53,3 %) жінок віком $(24,30 \pm 5,25)$ року.

Наявність і ступінь тяжкості симптомів ГЕРХ аналізували за допомогою анкети-опитувальника GERD-Q, яка передбачала запитання про самопочуття пацієнтів упродовж останнього тижня. При обробці результатів відмічався загальний бал анкети та окремий бал за кожним із шести питань: наявність і частота печії, регургітації, болю в епігастральній ділянці, нудоти, печії вночі, частота прийому ліків. Середній бал у групі з ерозивною формою ГЕРХ становив $(8,87 \pm 1,60)$, а у групі з неерозивною формою — $(6,80 \pm 2,96)$.

Обидві групи хворих приймали ІПП у стандартних дозах (базисна терапія, а саме: пантопразол 40 мг за 1 годину до сніданку та вечери 10 днів, потім — 40 мг за 1 годину до сніданку 20 днів) та ребаміпід — по 1 таблетці 3 рази на добу за 30 хвилин до їди впродовж 30 днів.

H. pylori-статус оцінювали до лікування за результатами визначення антигену *H. pylori* в калі. У дослідженні включали пацієнтів з *H. pylori*-негативним статусом.

Усім пацієнтам визначали показники системи NO у плазмі крові: активність сумарної синтази оксиду азоту (gNOS), індукцйбельної форми NOS (iNOS), нейрональної (nNOS) та ендотеліальної (eNOS) форми NOS з використанням реактиву Грісса — Ілосва [10]. Функціональну активність поверхнево-епітеліальних клітин слизової оболонки стравоходу опосередковано оцінювали за рівнем сіалових кислот та глікозаміногліканів [11].

Морфологічне дослідження було проведено на біопсійному матеріалі хворих з клінічними ознаками ГЕРХ. Візуальна оцінка стану слизової оболонки стравоходу проводилась під час фіброезофагогастроскопії відповідно до рекомендацій Міжнародної асоціації ендоскопії шлунково-кишкового тракту (OMED).

Після огляду стану слизової оболонки у хворих брали біоптати з місця локалізації ерозій слизової стравоходу. Гістологічне дослідження проводили до та після проведеного лікування.

Отриманий матеріал фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну з наступним виготовленням гістологічних препаратів за стандартними методиками. Зрізи забарвлювались гематоксиліном і еозиним.

Мікроскопічне дослідження забарвлених гістологічних препаратів проводилось на світловому мікроскопі MICROmed XS-3320 фірми Ningero Shengheng Optics and Electronics Co. з використанням окуляру $\times 10$ та об'єктивів $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$. Фотозйомка проводилась за допомогою цифрової фотокамери Camera Eyepiece Ver 1.3 з ліцензійним програмним забезпеченням. Досліджувані гістологічні препарати були зафіксовані як цифрові зображення формату JPEG при однакових умовах освітлення (ручний режим фотографування) зі збільшенням $\times 100$; $\times 200$; $\times 400$ світлового мікроскопа.

Отримані дані занесені та піддані статистичній обробці з використанням програм Microsoft Excel та GraphPad Prism 10 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, USA); за умови нормального розподілу даних результати були наведені у вигляді середніх арифметичних величин (M) та їх стандартного відхилення (SD). Вірогідність відмінностей до та після лікування в одній групі розраховували за допомогою t-критерію Стюдента та критерію Вілкоксона, для аналізу показників між групами використовували тест Крускала — Уолліса та U-критерій Манна — Уїтні. Статистично вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У нашому дослідженні вивчалася динаміка факторів захисту та агресії у крові хворих на ГЕРХ молодого віку до лікування та через 30 днів після комплексної терапії ІПП і ребаміпідом. Отримані результати наведені у табл. 1.

Згідно з отриманими результатами, у хворих як на ерозивну, так і на неерозивну форму ГЕРХ до початку терапії спостерігалось підвищення загальної активності NOS (gNOS): у групі з ерозивною формою — у 1,9 раза ($2,60 \pm 1,12$ нмоль/хв на 1 г білка, $p = 0,01$), а з неерозивною — у 2,1 раза ($2,90 \pm 1,62$ нмоль/хв на 1 г білка, $p = 0,009$) порівняно з групою практично здорових осіб ($1,39 \pm 0,10$ нмоль/хв на 1 г білка). Імовірно, цей показник збільшувався в обох групах за рахунок індукцйбельної ізоформи NO-синтази. Так, активність iNOS у I групі до лікування була вищою у 2,3 раза за показник у групі практично здорових осіб ($2,11 \pm 1,00$ проти $0,92 \pm 0,09$ нмоль/хв на 1 г білка; $p = 0,0048$), а при неерозивній формі ГЕРХ — у 2,6 раза ($2,38 \pm 1,50$ нмоль/хв на 1 г білка, $p = 0,007$). Ці результати збігаються з даними дослідження Akbas et al. [12], які встановили, що низька активність iNOS прямо пропорційна рівню розслаблення нижнього стравохідного сфінктера та кровопостачання слизової оболонки стравоходу у пацієнтів з ГЕРХ, що сприяє пошкодженню стравоходу хлористоводневою кислотою та зниженню езофагеального кліренсу. Це пояснює підвищення рівня активності індукцйбельної ізоформи при неерозивній формі захворювання.

Таблиця 1 — Показники системи оксиду азоту, рівня сіалових кислот та глікозаміногліканів у сироватці крові хворих на ГЕРХ у динаміці лікування, $M \pm m$

Показники	I група (до лікування)	I група (після лікування)	II група (до лікування)	II група (після лікування)	Практично здорові
gNOS, нмоль/хв на 1 г білка	$2,60 \pm 1,12^*$	$1,96 \pm 1,10$	$2,90 \pm 1,62^*$	$2,47 \pm 2,29$	$1,39 \pm 0,10$
eNOS, нмоль/хв на 1 г білка	$0,20 \pm 0,05^{**}$	$0,35 \pm 0,10$	$0,25 \pm 0,13^{*£}$	$0,36 \pm 0,17$	$0,28 \pm 0,02$
cNOS, нмоль/хв на 1 г білка	$0,46 \pm 0,17^*$	$0,54 \pm 0,16$	$0,55 \pm 0,21$	$0,58 \pm 0,30$	$0,46 \pm 0,03$
iNOS, нмоль/хв на 1 г білка	$2,11 \pm 1,00^*$	$1,41 \pm 1,10$	$2,38 \pm 1,50^*$	$1,87 \pm 2,09$	$0,92 \pm 0,09$
nNOS, нмоль/хв на 1 г білка	$0,28 \pm 0,15$	$0,20 \pm 0,07$	$0,30 \pm 0,13^{*£}$	$0,22 \pm 0,14$	$0,19 \pm 0,01$
NO ₂ , нмоль/л	$2,92 \pm 1,86^{**}$	$1,12 \pm 0,47$	$2,05 \pm 0,86^{*£}$	$1,10 \pm 0,34$	$1,14 \pm 0,31$
Сіалові кислоти, ммоль/л	$4,09 \pm 1,67^*$	$3,61 \pm 1,41^*$	$4,00 \pm 1,55^*$	$3,77 \pm 1,20^*$	$2,01 \pm 0,21$
ГАГ, мкг/мл	$52,27 \pm 8,70^{**}$	$36,11 \pm 7,65^*$	$51,89 \pm 12,34^{*£}$	$41,71 \pm 8,79^*$	$31,43 \pm 1,42$

Примітки: статистично вірогідні відмінності: * — між I та II групою до лікування та групою практично здорових; ** — між показниками I та II групи після лікування та групи практично здорових; # — між показниками I групи до та після лікування; £ — між показниками II групи до та після лікування.

Нами також визначалась активність конститутивних форм NO-синтази (сNOS) при обох ендоскопічних варіантах перебігу ГЕРХ. У дослідженнях Liang [13] та Alves Júnior et al. [14] встановлено, що оксид азоту, який синтезований сNOS, сприяє відновленню цілісності СО стравоходу та шлунка шляхом регуляції кровотоку та нормалізації синтезу гідрокарбонатів і захисного слизу.

Активність еNOS у I групі була нижчою в 1,4 раза ($0,20 \pm 0,05$ та $0,28 \pm 0,02$ нмоль/хв на 1 г білка, $p = 0,0002$) порівняно з практично здоровими, а у II групі значення цього показника майже не відрізнялося від групи порівняння ($0,25 \pm 0,13$ проти $0,28 \pm 0,02$ нмоль/хв на 1 г білка, $p = 0,0024$). За даними T. Liang et al. [13], NO, який синтезований ендотеліальною ізоформою, відіграє важливу роль у процесі загоєння виразкових дефектів слизової шлунка, стимулюючи процес ангиогенезу, пригнічуючи активність протеїнази С та змінюючи експресію молекул адгезії на ендотеліальних клітинах [9]. Оскільки вихідний рівень еNOS в обох групах хворих був нижчим, ніж у практично здорових осіб, можна дійти висновку, що як ерозивна, так і неерозивна форми ГЕРХ супроводжуються ендотеліальною дисфункцією, в основі якої лежить порушення механізмів захисту та регенерації СО стравоходу.

Постійною ознакою альтерації покривного багат шарового плоского епітелію у хворих на ГЕРХ є розвиток гідропічної дистрофії, яка характеризується внутрішньоклітинним накопиченням вакуоль у цитоплазмі епітеліоцитів з розвитком перинуклеарного набряку. Гідропічна дистрофія була більш значно виражена у хворих з ерозивною формою захворювання, що охоплювала більше рядів клітин порівняно з неерозивною ГЕРХ. Крім того, в усіх випадках спостерігали також розширення міжепітеліальних проміжків переважно шипуватого шару епітелію (рис. 1), що виникає через накопичення в міжклітинних просторах серозної рідини, як результат запальної реакції з переважанням ексудативного компонента.

Рефлюкс-езофагіт характеризувався різного ступеня вираженістю запального інфільтрату в підслизовій основі та епітеліальному пласті слизової оболонки, який складався переважно з нейтрофілів та лімфоцитів. У деяких випадках у підслизовій основі визначалася лімфогістіоцитарна інфільтрація з формуванням лімфатичних фолікулів. Найбільш виражена лейкоцитарна інфільтрація спостерігалася при ерозивній формі рефлюкс-езофагіту зі зкупченням запальних клітин у ділянці сосочків, у глибоких шарах підепітеліального простору (рис. 2), а також спостерігався лейкопедез багат шарового плоского епітелію.

Під впливом ребаміпіду вірогідно підвищувалась активність ендотеліальної синтази оксиду азоту в плазмі крові хворих обох груп: рівень активності еNOS у I групі збільшився в 1,8 раза ($0,35 \pm 0,10$ порівняно з $0,20 \pm 0,05$ нмоль/хв на 1 г білка до лікування, $p = 0,002$), а у II групі — в 1,4 раза ($0,36 \pm 0,17$ проти $0,25 \pm 0,13$ нмоль/хв на 1 г білка, $p = 0,05$). Ці зміни свідчать про відновлення репаративних процесів у СО стравоходу, що є особливо актуальним за наявності ерозивних уражень.

Активність nNOS була вищою в 1,6 раза у групі з неерозивною формою ГЕРХ порівняно з практично здоровими особами ($0,03 \pm 0,13$ проти $0,19 \pm 0,01$ нмоль/хв на 1 г білка, $p = 0,04$). Після проведення терапії показник активності нейрональної ізоформи вірогідно зменшився порівняно з початковим значенням ($0,22 \pm 0,14$ проти $0,30 \pm 0,13$ нмоль/хв на 1 г білка, $p = 0,04$).

У пацієнтів із ерозивною формою ГЕРХ I групи активність nNOS у плазмі до лікування вірогідно не відрізнялась від показників норми ($0,28 \pm 0,15$ проти $0,19 \pm 0,01$ нмоль/хв на 1 г білка, $p = 0,24$). Важливо, що оксид азоту, який утворений під дією nNOS, є гальмівним нейромедіатором, що стимулює гладкі м'язи і викликає вазодилатацію. NO, який вивільнений у результаті цього процесу, є регулятором тонусу сфінктерів та перистальтики [5, 15, 16]. Таким чином, згідно з отриманими нами даними, підвищена активність nNOS асоціюється з неерозивною формою ГЕРХ, що призводить до тривалої релаксації нижнього стравохідного сфінктера, розладів моторики стравоходу та погіршення

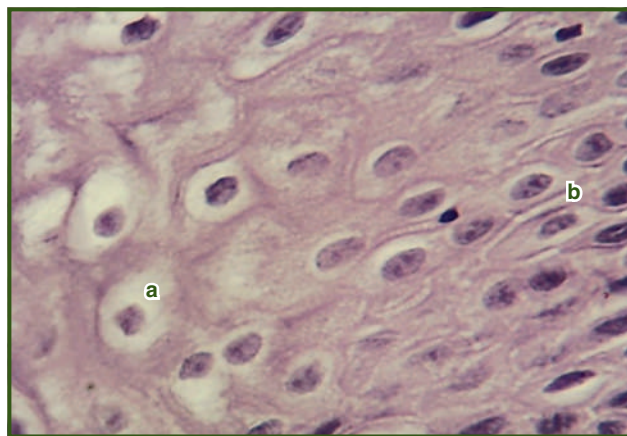


Рисунок 1 — Гідропічна дистрофія та розширення міжепітеліальних просторів у слизовій оболонці стравоходу у хворого М. з ерозивною ГЕРХ: а — епітеліоцити з гідропічною дистрофією; б — розширення міжепітеліальних просторів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 400$

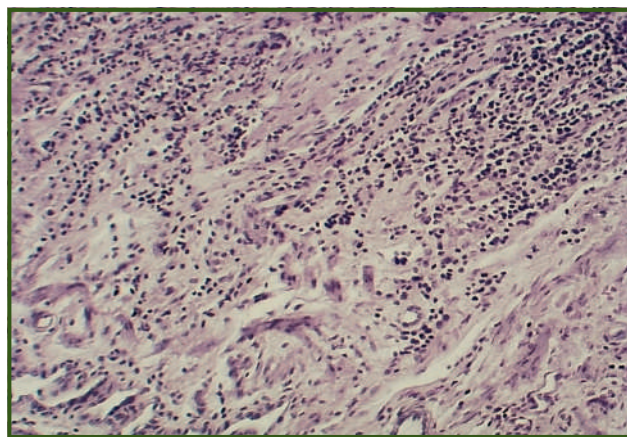


Рисунок 2 — Виражена запальна інфільтрація підслизової основи з тенденцією до формування лімфатичного фолікула у хворого М. з ерозивною формою ГЕРХ. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення $\times 100$

кліренсу. Ці патологічні процеси в подальшому можуть призводити до закиснення стравоходу та появи ерозивних уражень у майбутньому. Слід зазначити, що у пацієнтів з ерозивною формою ГЕРХ активність конститутивної NOS внаслідок проведеної терапії вірогідно збільшилась ($0,54 \pm 0,16$ нмоль/хв на 1 г білка, $p = 0,05$) порівняно зі значенням до початку прийому лікарських засобів. Ми вважаємо, що це відбулося переважно за рахунок ендотеліальної ізоформи, яка зросла у I групі в 1,8 раза ($0,35 \pm 0,10$ проти $0,20 \pm 0,05$ нмоль/хв на 1 г білка, $p = 0,002$) перед початком лікування, а у II групі — у 1,4 раза ($0,36 \pm 0,17$ нмоль/хв на 1 г білка) порівняно з показниками до терапії ($0,25 \pm 0,13$ нмоль/хв на 1 г білка, $p = 0,05$).

Рівень нітритів (NO_2) у хворих на ерозивну форму до лікування був вищим у 2,6 раза ($2,92 \pm 1,80$ нмоль/л) порівняно з групою практично здорових осіб ($1,14 \pm 0,31$ нмоль/л, $p < 0,0001$). За неерозивної форми ГЕРХ уміст NO_2 зростав в 1,8 раза ($2,05 \pm 0,86$ проти $1,14 \pm 0,31$ нмоль/л, $p = 0,0022$). Відомо, що нітрити вступають у реакцію з кислим шлунковим вмістом і аскорбіновою кислотою в шлунково-стравохідному переході, індуючи нітрозативний стрес та утворення оксиду азоту. Утворений NO може стимулювати розслаблення нижнього стравохідного сфінктера [17] та розширення міжклітинних просторів, збільшуючи проникність епітелію. Вищенаведені процеси створюють основу для пошкодження епітелію стравоходу кислим вмістом і виникнення симптомів ГЕРХ [5]. Це збігається з отриманими нами результатами, оскільки рівень нітритів при наявності ерозивних уражень значно перевищує цей показник у групі з неерозивною формою. Отже, можна дійти висновку, що підвищення рівня NO_2 у плазмі крові є одним із провідних індикаторів пошкодження слизової оболонки стравоходу.

Через місяць після лікування концентрація нітритів у плазмі крові статистично вірогідно знизилась до рівня контрольної групи як у I групі ($1,12 \pm 0,47$ порівняно з показниками до лікування — $2,92 \pm 1,86$ нмоль/л, $p = 0,001$), так і в II групі ($1,10 \pm 0,34$ порівняно зі значеннями до лікування — $2,05 \pm 0,86$ нмоль/л, $p = 0,009$).

Важливою для підтримки цілісності бар'єра слизової оболонки стравоходу є взаємодія між сіаловими кислотами та глікозаміногліканами. Обидва компоненти сприяють загальній захисній функції шару слизу, підсилюють гідратацію та модулюють взаємодію з патогенами. Вважається, що призначення ІПП у комплексі з ребаміпідом є більш ефективним, оскільки збільшується продукція гідрокарбонатів і слизу та відновлюється протеїназо-інгібіторний баланс, за рахунок чого підвищується резистентність слизового бар'єра СО та прискорюється загоєння

ерозивних дефектів. У табл. 2 наведено результати зміни концентрації сіалових кислот та глікозаміногліканів у сироватці крові хворих на ГЕРХ у динаміці лікування.

Рівень сіалових кислот в обох групах хворих підвищувався у 2 рази: у I групі він становив ($4,09 \pm 1,67$) ммоль/л порівняно з практично здоровими — ($2,01 \pm 0,21$) ммоль/л, $p = 0,0007$; а у II групі — ($4,00 \pm 1,55$) ммоль/л, $p = 0,001$. До сіалових кислот належать фукопротеїнази та N-ацетилнейрамінова кислота (NANA), які є ключовими компонентами муцину, що утворює захисне покриття на поверхні СО стравоходу [18]. Сіалові кислоти сприяють зростанню резистентності захисного шару слизу шляхом підвищення його в'язкості, а також чинять протекторну дію на епітеліальні клітини, забезпечуючи негативний заряд, який відштовхує патогени та запобігає адгезії бактерій. Хоча цей показник у групах хворих на ГЕРХ був вищим, ніж у групі практично здорових осіб, ми схилиємось до думки, що це компенсаторне підвищення активності за рахунок тривалого подразнення слизової оболонки. Унаслідок проведеного лікування концентрація сіалових кислот у крові хворих обох груп зменшилась, наближаючись до її рівня у плазмі крові практично здорових осіб ($p < 0,0001$).

За результатами нашого дослідження, концентрація глікозаміногліканів до початку проведеної терапії зростала в 1,7 раза як у групі з ерозивною ГЕРХ ($52,27 \pm 8,70$ мкг/мл) порівняно з практично здоровими ($31,43 \pm 1,42$ мкг/мл, $p < 0,0001$), так і у групі з неерозивною формою ГЕРХ ($51,89 \pm 12,34$ мкг/мл проти практично здорових, $p < 0,0001$). Глікозаміноглікани містяться у матриксі та сприяють структурній цілісності слизової оболонки стравоходу. Завдяки їх гідрофільній природі утримується рівень тургору тканин та полегшується міграція клітин у процесах загоєння епітелію у випадку травматизації або подразнення слизової оболонки кислим вмістом. Глікозаміноглікани є компонентом слизу, який виробляється келихоподібними клітинами та формує захисний бар'єр на поверхні епітелію, запобігаючи прямому контакту з подразнюючими агентами [19, 20].

Через 4 тижні після лікування концентрація глікозаміногліканів у I та II групі наблизилась до рівня цього показника у групі практично здорових. Значення показника статистично вірогідно знизилось як у пацієнтів з ерозивною ГЕРХ ($36,11 \pm 7,65$ мкг/мл) порівняно з показниками до лікування ($52,27 \pm 8,70$ мкг/мл, $p = 0,0006$), так і з неерозивною формою ($41,71 \pm 8,79$ мкг/мл) порівняно зі значеннями до початку терапії ($51,89 \pm 12,34$ мкг/мл, $p = 0,03$).

У групі хворих, якій був призначений ребаміпід, спостерігалось значне зменшення вираженості гідропічної дистрофії епітеліоцитів. При оцінці вираженості дис-

Таблиця 2 — Уміст сіалових кислот та глікозаміногліканів у хворих на ГЕРХ після лікування (U-тест Манна — Уїтні та H-тест Краскела — Уолліса)

Показники	I група	II група	Практично здорові	Критерій Краскела — Уолліса
Сіалові кислоти, ммоль/л	$3,61 \pm 1,41^{\text{E}}$	$3,77 \pm 1,20^{\text{E}}$	$2,01 \pm 0,21$	$p < 0,0001$
ГАГ, мкг/мл	$36,11 \pm 7,65^{\text{E}}$	$41,71 \pm 8,79^{\text{E}}$	$31,43 \pm 1,42$	$p = 0,0001$

Примітка: ^E — статистично вірогідні відмінності між I та II групою після лікування порівняно з практично здоровими.

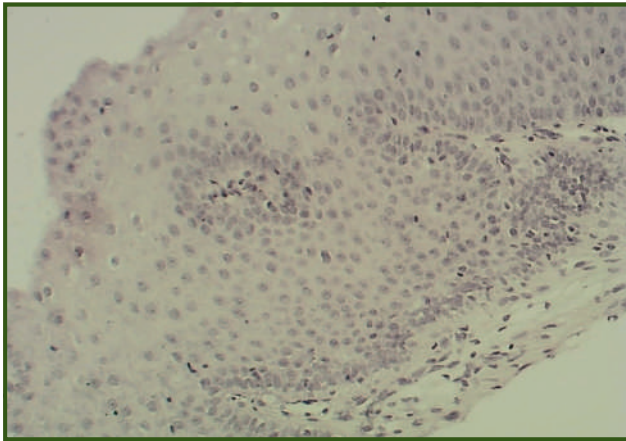


Рисунок 3 — Слизова оболонка стравоходу хворого М. з ерозивною формою ГЕРХ із незначною запальною інфільтрацією в епітеліальному шарі та підслизовій основі, слабо вираженою гідропічною дистрофією епітеліоцитів після комплексного лікування з використанням ребаміпіду. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення $\times 100$

трофічних змін в обох групах від початку терапії суттєві відмінності спостерігались у хворих, які отримували комплексну терапію у поєднанні з ребаміпідом.

Після лікування спостерігається значне зниження вираженості розширення міжклітинних просторів. Проте незначне збільшення міжклітинних просторів зберігалось у випадках мікроскопічного езофагіту, що свідчить про наявність запальної реакції з ексудативним компонентом та доводить доцільність персоналізованого підходу до лікування з продовженням прийому ребаміпіду до 6–8 тижнів.

Отже, при ерозивній формі ГЕРХ до лікування спостерігається інтенсивна інфільтрація в епітеліальному шарі з наявністю нейтрофілів та еозинофілів, що є маркером гострого запалення. Після комплексного лікування із застосуванням ІПП і ребаміпіду відбувається зниження запальної інфільтрації епітеліального шару і підслизової основи слизової оболонки стравоходу, відновлення епітелію, загоєння ерозій.

Висновки

1. Ознаки ендотеліальної дисфункції при ГЕРХ в осіб молодого віку проявляються збільшенням індукцйної ізоформи NO-синтази, яка є активатором синтезу токсичних пероксинітритів: у 2,3 раза у групі з ерозивною ($p = 0,0048$) та у 2,6 раза ($p = 0,007$) — з неерозивною формою.

2. При обох ендоскопічних варіантах ГЕРХ показник активності eNOS був нижчим у 1,2 раза, ніж у групі контролю ($p = 0,0005$ у групі з ерозивною формою, $p = 0,0007$ — у групі з неерозивною ГЕРХ). У пацієнтів з неерозивною ГЕРХ активність pNOS підвищувалась у 1,6 раза ($p = 0,04$) порівняно з групою практично здорових осіб, але при цьому вірогідно зменшувалась після лікування ($p = 0,04$).

3. Рівень NO₂ при ерозивній формі ГЕРХ був вищим у 2,6 раза ($p < 0,0001$), а при неерозивній формі — у 1,8 раза ($p = 0,0022$) порівняно з групою контролю.

4. Додавання ребаміпіду до монотерапії ІПП має значні переваги щодо корекції показників ендотеліальної дисфункції у хворих як на ерозивну, так і на неерозивну форму ГЕРХ молодого віку завдяки нормалізації рівня сіалових кислот і глікозаміногліканів ($p < 0,0001$ та $p = 0,0001$ відповідно), зниженню запальної інфільтрації епітеліального шару і підслизової основи слизової оболонки стравоходу, відновленню епітелію, загоєнню ерозій, що відіграє важливу роль у протективних та репаративних процесах слизової стравоходу.

Внесок авторів. Скрипник І.М. — концепція і дизайн дослідження; Городницька І.М. — збір і обробка матеріалів, написання тексту; Маслова Г.С. — аналіз отриманих даних, обробка матеріалів; Филенко Б.М. — морфологічні дослідження.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Peery A, Crockett S, Murphy C, Jensen E, Kim H, Egberg M, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver and pancreatic diseases in the United States: Update 2021. *Gastroenterology*. 2022;162(2):621-644. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.017>.
2. Gardner JD. The relationship between esophageal acidity and symptom frequency in symptomatic nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Physiol Rep*. 2022 Aug;10(16):e15442. doi: 10.14814/phys2.15442. PMID: 36029198; PMCID: PMC9419155.
3. Ma S, Patel V, Yadlapati R. Factors that Impact Day-to-Day Esophageal Acid Reflux Variability and Its Diagnostic Significance for Gastroesophageal Reflux Disease. *Dig Dis Sci*. 2022 Jul;67(7):2730-2738. doi: 10.1007/s10620-022-07496-7. Epub 2022 Apr 19. PMID: 35441274; PMCID: PMC9377569.
4. Pellegatta G, Mangiavillano B, Semeraro R, Auriemma F, Cariani E, Fugazza A, et al. The Effect of Hyaluronic Acid and Chondroitin Sulphate-Based Medical Device Combined with Acid Suppression in the Treatment of Atypical Symptoms in Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Med*. 2022 Mar 29;11(7):1890. doi: 10.3390/jcm11071890. PMID: 35407497; PMCID: PMC9000081.
5. Kashyrtseva O, Novokhatnia A, Khomenko L, Oparin O, Oparina T. Endotelialna dysfunktsiia ta hastroesofagealna refluksna khvoroba: doslidzhennia spilnykh patohenetychnykh mekhanizmiv ta shliakhiv korektsii. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*. 2024;2(32):75-82 (Ukrainian). <https://doi.org/10.31612/2616-4868.2.2024.10>.
6. Nejat Pish-Kenari F, Qujeq D, Maghsoudi H. Some of the effective factors in the pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease. *J Cell Mol Med*. 2018 Dec;22(12):6401-6404. doi: 10.1111/jcmm.13939.
7. Gyawali C, Sonu I, Becker L, Sarosiek J. The esophageal mucosal barrier in health and disease: mucosal pathophysiology and protective mechanisms. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2020 Dec;1482(1):49-60. doi: 10.1111/nyas.14521.
8. Shcherbynina MB, Soloviova NE. A strategy to protect the integrity of the esophageal mucosa in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Modern Gastroenterology*. 2020;1:46-52 (Ukrainian). <http://doi.org/10.30978/MG-2020-1-46>.
9. Skrypnyk IM. Cytoprotective therapy in the modern gastroenterology: the role and place of the rebamipide. *Modern Gastroenterology*. 2020;1:55-61 (Ukrainian). <http://doi.org/10.30978/MG-2020-1-55>.

10. Akimov OY, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J*. 2016;88(6):70-5 (Ukrainian). <https://doi.org/10.15407/ubj88.06.070>.
11. Kaidashev IP, redaktor. *Metody klinichnykh ta eksperymental'nykh doslidzhen' v medytsyni [Methods of clinical and experimental research in medicine]*. Poltava; 2003. 320 s. (Ukrainian).
12. Akbaş E, Gözde Ü. Can Tissue Nitric Oxide Synthesis 2 (iNOS) Levels Play a Role in the Pathophysiology of Reflux Esophagitis? *Medical Science and Discovery*. 2021;8(7):423-27. <https://doi.org/10.36472/msd.v8i7.576>.
13. Liang T, Deng R, Li X, Xu X, Chen G. The role of nitric oxide in peptic ulcer: a narrative review. *Med Gas Res*. 2021 Jan-Mar;11(1):42-45. doi: 10.4103/2045-9912.310059.
14. Alves Júnior, Edvaldo B, et al. Estragole Prevents Gastric Ulcers via Cytoprotective, Antioxidant and Immunoregulatory Mechanisms in Animal Models. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;130:110578. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110578>.
15. Xiang X, Palasuberniam P, Pare R. The Role of Estrogen across Multiple Disease Mechanisms. *Current Issues in Molecular Biology*. 2024;46(8):8170-8196. doi: 10.3390/cimb46080483.
16. Idrizaj E, Traini C, Vannucchi MG, Baccari MC. Nitric oxide: from gastric motility to gastric dysmotility. *Intern. J. Molecular Sciences*. 2021;22(18):9990. <https://doi.org/10.3390/ijms22189990>.
17. Pochinok T, Zhuravel O, Chernov O. Content of nitrogen oxide and its metabolites in blood and esophageal mucosa in children sickly with respiratory diseases against the background of gastroesophageal reflux disease. *Sovremennaya pediatriya*. 2019;2(98):31-34 (Ukrainian). <https://doi.org/10.15574/sp.2019.98.31>.
18. Sokolovskaya OM, et al. Sialic acid diversity in the human gut: molecular impacts and tools for future discovery. *Current Opinion in Structural Biology*. 2022;75:102397. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2022.102397>.
19. Traserra S, Cuerda H, Vallejo A, Segarra S, Sabata R, Jimenez M. Gastroprotective effects of oral glycosaminoglycans with sodium alginate in an indomethacin-induced gastric injury model in rats. *Veterinary Sciences*. 2023;10(12):667. <https://doi.org/10.3390/vetsci10120667>.
20. Skrypnyk IM. Biochemical mechanisms of gastric ulcer development under stress conditions. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2001;1:110-114.

Отримано/Received 12.01.2025

Рецензовано/Revised 17.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 20.02.2025

Information about authors

Skrypnyk Igor, MD, DSc, PhD, Vice-Rector, Professor of the Department of Internal Medicine 1, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: inskrypnyk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3426-3429>

Gorodnytska Inesa, PhD student at the Department of Internal Medicine 1, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail:gorodnytska.inesa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5550-4666>

Maslova Ganna, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 1, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: maslovaas1708@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4729-1736>

Fylenko Borys, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: b.fylenko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8659-2267>

Authors' contribution. I.M. Skrypnyk — concept and design of the study; I.M. Gorodnytska — collection and processing of materials, writing the text; G.S. Maslova — analysis of the obtained data, processing of materials; B.M. Fylenko — morphological studies.

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.

I.M. Skrypnyk, I.M. Gorodnytska, G.S. Maslova, B.M. Fylenko
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Optimizing the treatment for gastroesophageal reflux disease in young people: the role and place of rebamipide

Abstract. Background. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a condition that results from the reflux of acidic stomach contents into the esophagus and causes heartburn or regurgitation. One of the key factors in the pathogenesis of this disease is the disruption of the protective function of the physiological antireflux barriers of the esophageal mucosa. Objective: to evaluate the effect of rebamipide on the restoration of the esophageal protective barrier in the presence of erosive or non-erosive forms of gastroesophageal reflux disease in young patients. **Materials and methods.** Thirty young patients with GERD aged 18 to 45 years were examined. According to the results of upper endoscopy, two groups were formed: group I — 15 individuals with erosive GERD and group II — 15 people with non-erosive GERD, not associated with *H.pylori*. The control group consisted of 15 practically healthy individuals. Both groups of patients took proton pump inhibitors (PPIs) (pantoprazole) in standard doses and rebamipide for 30 days. The participants were examined for indicators of the NO system in the blood plasma before and after treatment: the general activity of total nitric oxide synthase (gNOS), inducible (iNOS), neuronal (nNOS) and endothelial (eNOS) forms of NOS; the functional activity of surface epithelial cells of the esophageal mucosa was assessed by the level of sialic acids and glycosaminoglycans. **Results.** Signs of endothelial dysfunction in GERD were manifested by a significant increase in the level of iNOS by 2.3 times in erosive GERD ($p = 0.0048$) and by 2.6 times in non-erosive GERD ($p = 0.007$) compared to the control

group. eNOS activity was 1.2-fold lower than in the control group in both erosive ($p = 0.0005$) and non-erosive GERD ($p = 0.0007$). nNOS increased 1.6-fold ($p = 0.04$) in non-erosive GERD, but its level decreased significantly after treatment ($p = 0.04$). Nitrite (NO_2) levels were 2.6-fold higher in erosive GERD ($p < 0.0001$) and 1.8-fold higher in non-erosive GERD ($p = 0.0022$) compared to the control group. The normalization of sialic acid and glycosaminoglycan levels after treatment with the PPI + rebamipide complex ($p < 0.0001$ and $p = 0.0001$, respectively) is a confirmation of the restorative and protective functions of the esophageal mucosa in both erosive and non-erosive GERD in young patients. **Conclusions.** The addition of rebamipide to the PPI monotherapy had significant advantages in terms of correcting endothelial dysfunction indicators in patients with both erosive and non-erosive forms of GERD, contributing to the reduction of inflammatory infiltration of the epithelial layer and submucosal base of the esophageal mucosa, restoration of the epithelium, and healing of erosions, which has an important role in the protective and reparative processes of the esophageal mucosa. Although studies regarding the effect of rebamipide on the esophageal mucosal barrier are limited, the mechanisms of its action indicate a potential benefit. The data obtained may be guidelines for further clinical studies on the effectiveness of rebamipide in the treatment of gastroesophageal reflux disease.

Keywords: gastroesophageal reflux disease; young age; cytoprotection; mucosal resistance, rebamipide

UDC 616.3

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.1.2025.658>

V.V. Cherniavskiy¹, A.Ye. Baylo¹, L.S. Hvozdet'ska¹,
V.V. Tishchenko¹, L.L. Pavlovskiy¹, D.O. Reshotko^{1,2}

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Medical Center "Consilium Medical", Kyiv, Ukraine

Evaluation of the efficacy and safety of different regimens for *Helicobacter pylori* eradication therapy during the COVID-19 pandemic and post-pandemic period in Ukraine: a retrospective observational study

Abstract. Background. COVID-19 pandemic has negatively affected treatment of *H.pylori* and has long-term consequences, in particular, bacterial susceptibility decrease to broad-spectrum antibiotics used for typical *H.pylori* eradication. Currently, there is limited scientific data on the effectiveness and safety of standard eradication regimens in the post-COVID period. The aim of the study is to investigate the effectiveness and safety of 10- and 14-day *H.pylori* eradication regimens used in 2022–2025 and to compare them with the effectiveness and safety of 10-day regimens used over 2019–2021 in Ukraine, as well as to identify the relationship between unsuccessful treatment cases and anamnestic data. **Materials and methods.** We conducted retrospective multicenter observational study for 2019–2025. A comparative analysis on the effectiveness and safety of various eradication regimens in group I ($n = 82$) and group II ($n = 74$) was performed. We determined frequency, intensity, and spectrum of side effects in both groups. A multivariate regression analysis of the relationship between unsuccessful treatment cases and anamnestic data was conducted. **Results.** Comparative analysis revealed no statistical difference in the eradication rates between groups I and II ($p \geq 0.05$). The lowest eradication rate among patients in group II was detected on three-component regimens ESO + CA (67 %) and PANTO + CM/T (70 %). The highest eradication rate was on quadruple regimen ESO + LAF (100 %). In group II, the frequency of side effects, their intensity, and spectrum significantly increased after 14-day treatment ($p < 0.001$) compared to group I. Regression analysis revealed that male gender, history of COVID-19 infection, and first treatment attempts were significantly more frequently associated with unsuccessful treatment ($p < 0.05$). **Conclusions.** Standard 14-day three-component *H.pylori* eradication regimens ESO + CA, PANTO + CM/T, PANTO + AM/T have unacceptable eradication rates (≤ 70 %). The 14-day quadruple ESO + LAF regimen demonstrates a high eradication rate (> 90 %), but is accompanied by frequent and diverse side effects, reduced adherence to treatment. Treatment failure is significantly associated with male gender, previous COVID-19 infection, and first treatment attempts.

Keywords: *Helicobacter pylori*; COVID-19; efficacy; safety; eradication rate

Introduction

Helicobacter pylori (*H.pylori*) is recognized as one of the most common chronic bacterial infections worldwide: according to the World Gastroenterology Organisation, more than half of the world's population is infected [1]. Although *H.pylori* infection is asymptomatic in most cases, it causes a wide range of potentially dangerous gastroenterological

diseases, such as *H.pylori*-associated dyspepsia, chronic non-atrophic, atrophic and metaplastic gastritis, erosions and peptic ulcers, as well as gastric cancer and MALT lymphoma, and is therefore considered a class I carcinogen [2]. Eradication of *H.pylori* significantly reduces the risk of gastric cancer and other complications (perforation, stenosis, gastrointestinal bleeding). Therefore, according to latest

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Чернявський Володимир Володимирович, доктор медичних наук, професор, кафедра внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: vvch1979@gmail.com; тел.: +380 (67) 404-32-33

For correspondence: Volodymyr Cherniavskiy, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: vvch1979@gmail.com; phone: +380 (67) 404-32-33

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

standards, treatment is required for all patients who tested positive for *H. pylori* [3–5].

Since the discovery of *H. pylori* expert consensus have proposed various approaches to its treatment (triple and quadruple therapy, simultaneous, hybrid and sequential drug regimens have been tested), but no strategy has been ideal and has not provided 100 % efficacy, that's why an acceptable level of efficacy is considered to be eradication in 90 % of cases [6]. The introduction of mandatory treatment for *H. pylori* in clinical practice and the general spread of uncontrolled use of antibiotics over the past 30 years have contributed to the spread of antibiotic resistance in the world, especially to antibiotics that are most often used in outpatient settings or as self-medication: beta-lactam antibiotics and macrolides [7, 8]. Until 2010, three-component regimens with clarithromycin, amoxicillin and metronidazole for 10 days were proposed as the first-line treatment and were most often used in practice. Due to the spread of antibiotic resistance, approaches to the treatment of *H. pylori* have changed significantly over time. In particular, the Maastricht IV Consensus in 2010 first emphasized the decline in bacterial susceptibility to clarithromycin and introduced differentiated approaches to eradication according to the degree of clarithromycin resistance in certain geographical regions [9]. The next Maastricht V Consensus (2017) stated that when choosing a first-line eradication regimen, a history of any antibiotic use in a *H. pylori*-positive patient should be interpreted as resistance to this drug, and it is not recommended to use clarithromycin in regions with known high clarithromycin resistance (> 15 %) without prior antibiotic susceptibility testing [10].

COVID-19 pandemic, especially in the first year of its spread around the world in general and Ukraine in particular, has led to the fact that the mass and unjustified prescription of azithromycin and fluoroquinolones has significantly changed resistance to macrolides and levofloxacin [11]. Today, we have limited data on population-based clarithromycin resistance in Ukraine [12], and the eradication regimens studied in Ukraine over the past decade might have changed their effectiveness [13]. In addition, the new Maastricht VI consensus (2022), taking into account significant increase in antibiotic resistance in the world, recommends individual antibiotic susceptibility testing of each patient (polymerase chain reaction or bacteriological study) before treatment, and if such testing is not possible, prescribe a quadruple therapy with bismuth as the first-line treatment or, if this is not possible, a quadruple regimen without bismuth (including 3 antibiotics and a proton pump inhibitor) for 14 days [6]. However, in practice in Ukraine, 10-day eradication regimens have remained common until recently. Also, at the moment we have limited scientific data on the safety profile of 14-day eradication regimens, adherence to treatment, and the spectrum of side effects.

Aim of the study. To investigate the efficacy and safety of 10- and 14-day *H. pylori* eradication regimens used in 2022–2025 and to compare them with the efficacy and safety of 10-day regimens used over 2019–2021 in Ukraine, as well as to identify the relationship between unsuccessful treatment cases and anamnestic data.

Materials and methods

1. Study design

We performed a retrospective multicenter observational study in 2019–2025. Examination, treatment of patients and data analysis were carried out at the clinical bases of the Department of Internal Medicine 1 of the Bogomolets National Medical University. Data was collected from 4 medical centers. The study included 156 patients in whom *H. pylori* infection was reliably confirmed.

Group I included data from 82 patients who received eradication therapy for 10 days until 2021. Treatment regimens: 1) esomeprazole 40 mg twice a day + clarithromycin 500 mg twice a day + amoxicillin 1000 mg twice a day (ESO + CA); 2) esomeprazole 40 mg twice a day + bismuth 240 mg twice a day + levofloxacin 250 mg twice a day + amoxicillin 1000 mg twice a day (ESO + BLA); 3) esomeprazole 40 mg twice a day + levofloxacin 250 mg twice a day + amoxicillin 1000 mg twice a day + furazolidone 100 mg 3 times a day (ESO + LAF); 4) esomeprazole 40 mg twice a day + bismuth 240 mg twice a day + tetracycline 400 mg 4 times a day + furazolidone 100 mg 3 times a day (ESO + BTF).

Group II included data from 74 patients who received eradication therapy for 14 days from 2022 to 2025. Treatment regimens: 1) esomeprazole 40 mg twice a day + clarithromycin 500 mg twice a day + amoxicillin 1000 mg twice a day (ESO + CA); 2) esomeprazole 40 mg twice a day + levofloxacin 250 mg twice a day + amoxicillin 1000 mg twice a day + furazolidone 100 mg 3 times a day (ESO + LAF); 3) esomeprazole 40 mg twice a day + bismuth 240 mg twice a day + tetracycline 500 mg 4 times a day + furazolidone 100 mg 3 times a day (ESO + BTF); 4) pantoprazole 40 mg twice a day + clarithromycin 500 mg twice a day + metronidazole/tinidazole 500 mg twice a day (PANTO + CM/T); 5) pantoprazole 40 mg twice a day + amoxicillin 1000 mg twice a day + metronidazole/tinidazole 500 mg twice a day (PANTO + AM/T); 6) pantoprazole 40 mg twice a day + bismuth 240 mg twice a day + metronidazole/tinidazole 500 mg 3 times a day + clarithromycin 500 mg twice a day (PANTO + BM/TC). Patients were informed about the rules for taking the drugs and possible side effects.

Inclusion criteria: the presence of confirmed *H. pylori* infection, the patient's consent for examination and treatment. The diagnosis of *H. pylori* infection was confirmed based on esophagogastroduodenoscopy and a positive urease test performed during the study or according to results of pathohistological examination of gastric mucosa and duodenum, a positive urea breath test or positive fecal antigen test. Exclusion criteria: non-adherence to the full course of eradication therapy, discontinuation of treatment due to the significant side effects.

Four weeks after the completion of treatment, its effectiveness was determined by repeated performance of fecal antigen test, the side effect profile and the level of adherence to treatment were assessed. A multivariate logistic regression model was also constructed to assess the risk factors for unsuccessful treatment.

2. Parameters of the patients' sample

Generally, data from 156 patients with confirmed *H. pylori* infection who received various eradication therapy regimens in 2019–2025 were analyzed. The main parameters of the studied population are presented in Table 1. The main anam-

nostic data are demographic information (age and gender), previous attempts of *H.pylori* treatment, history of antibiotic use in the last 5 years, history of COVID-19. Patients in group II were significantly more likely ($p < 0.05$) to use antibiotics compared to group I, which may be related to global trend towards increased use of antibiotics, in particular clarithromycin, and the COVID-19 pandemic ($p < 0.05$). Also, patients in group II were statistically more likely to have a history of COVID-19 infection ($p < 0.05$).

3. Study outcomes

The spectrum and frequency of *H.pylori*-associated diseases in patients of groups I and II were studied, as well as their comparative analysis was conducted. We also compared treatment efficacy of each eradication therapy regimen in groups I and II.

To assess the safety of treatment, we studied the frequency, intensity and qualitative spectrum of side effects in each group and performed a comparative analysis between groups I and II. Depending on the intensity of symptoms, side effects were classified as mild (did not interfere with daily activities), moderate (affected daily life), intense/severe (significantly disrupted daily activities) and serious (caused hospitalization or temporary disability). Side effects were assessed during personal consultations with patients.

4. Statistical analysis of the results

Statistical analysis of the results obtained was performed using the IBM SPSS Statistics Base version 29.0 statistical package. The Kolmogorov-Smirnov criterion was used to

determine data distribution. Quantitative variables were presented as mean (X) with the standard deviation of the mean ($\pm$ SD) in the case of a normal data distribution or as the median (Me) and 25th and 75th percentiles (Me 25 %;75 %), if the data distribution differed from normal. To determine significant differences when comparing quantitative parameters, the Student’s t-test was used, and for categorical variables, the chi-square test. A multivariate logistic regression analysis was performed using eradication failure as the main dependent variable to identify factors that could affect the effectiveness of treatment. The following independent variables were included in the multivariate analysis: specific eradication regimen, age, gender, duration of treatment, line of treatment, antibiotic use, and history of COVID-19. A level of $p < 0.05$ was considered significant for all types of statistical analysis.

Results

In groups I and II patients included in the study, a full spectrum of *H.pylori*-associated diseases was observed. In group I, the most common diseases were chronic non-atrophic gastritis (46 %) and dyspepsia (16 %), which together constituted the vast majority of all cases. In group II, these pathologies remained the most common — 34 and 39 %, however, the proportion of patients with *Hp*-associated dyspepsia significantly increased ($p < 0.05$). The frequency of all other *Hp*-associated pathologies in groups I and II had no statistical differences (Fig. 1, 2).

Results of the analysis of *H.pylori* eradication efficacy are presented in Table 2.

Table 1 — Patients’ parameters

Parameters	Group I (n = 82)	Group II (n = 74)	P-value
Age, years	43 [24; 67]	41 [21; 67]	≥ 0.05
Gender, n (%): — female; — male;	38 (46) 44 (54)	45 (61) 29 (39)	≥ 0.05
Previous attempts of <i>H.pylori</i> treatment, n (%): — first; — second; — “salvage therapy”	69 (84) 11 (13) 2 (3)	54 (73) 17 (23) 3 (4)	≥ 0.05
History of antibiotic use, n (%): — clarithromycin; — amoxicillin; — metronidazole; — levofloxacin; — tetracycline	25 (30) 10 (12) 7 (8) 4 (5) 3 (4) 1 (1)	50 (67) 24 (32) 13 (18) 6 (8) 6 (8) 1 (1)	0.009 0.02 ≥ 0.05 ≥ 0.05 ≥ 0.05 ≥ 0.05
Previous history of COVID-19 infection, n (%)	18 (22)	48 (65)	< 0.001

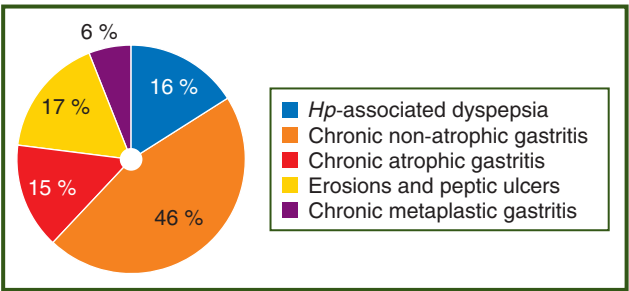


Figure 1 — Spectrum of *H.pylori*-associated diseases in group I

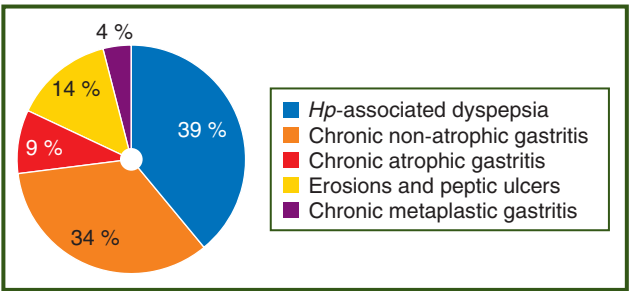


Figure 2 — Spectrum of *H.pylori*-associated diseases in group II

Table 2 — Efficacy of different regimens for *H.pylori* eradication in groups I and II

Regimens		Group I (n = 82)	Group II (n = 74)	P-value
ESO + CA	% n	29 (81) 36	24 (67) 36	0.73
ESO + BLA	% n	14 (78) 18	1 (100) 1	0.56
ESO + LAF	% n	21 (95) 22	19 (100) 19	0.9
ESO + BTF	% n	0 2	1 (100) 1	1.0
PANTO + CM/T	% n		7 (70) 10	
PANTO + AM/T	% n		5 (83) 6	
PANTO + BM/TC	% n		2 (100) 2	

Notes: % — number and percentage of successful cases of *H.pylori* eradication; n — total number of cases that completed treatment.

The efficacy of the ESO + CA regimen for 10 days was analyzed retrospectively in 40 patients. 36 patients completed the course, two canceled the treatment due to the appearance of urticaria, another patient stopped taking it by himself after 4 days due to diarrhea, another patient limited treatment to 7-day regimen and was not included in the study. Overall, successful eradication in group I was observed in 29 of 36 patients (81 %). In group II patients who were treated with the same regimen but for 14 days, eradication efficiency was lower by 14 % (24 of 36 (67 %) patients), the eradication level was unacceptable. Also, 20 patients out of 36 had a wide range of side effects: skin rash, dyspepsia, diarrhea, urogenital and oral candidiasis.

High eradication rate was demonstrated for quadruple regimens with levofloxacin and furazolidone. In particular, we studied the results of 18 patients in group I treated with ESO + BLA, of which 14 were successful (78 %). In group II, this therapy was prescribed to only 1 patient, and although it was successful, there is not enough data to make a conclusion. The highest eradication rates (> 95 %) were observed in the ESO + LAF regimen in patients of both groups.

Bismuth-containing regimen with tetracycline and furazolidone was prescribed to patients in group I twice — it was discontinued after 7 days by all patients due to nausea and vomiting. In group II, such a regimen was prescribed 3 times — only one patient completed a 10-day course, the result was successful, the other two abandoned treatment due to side effects. In group II, three-component regimens with metronidazole/tinidazole were used, which had an eradication rate > 70 %. In the comparative analysis, no statistical difference in the eradication rate was found in patients from groups I and II ($p \geq 0.05$).

According to the results of univariate and multivariate analysis of unsuccessful eradication attempts (Table 3), a statistical relationship was established with the gender of patients, treatment attempts and prior COVID-19 infection. It was found that male gender, previous COVID-19 infection and first treatment attempts were significantly more often associated with unsuccessful treatment ($p < 0.05$).

We performed comparative analysis of frequency, intensity and spectrum of side effects in both groups. The results are presented in Table 4. In group I, only 5 patients had moderate and severe side effects. However, in group II, the frequency of side effects, their intensity and spectrum significantly increased during treatment ($p < 0.001$).

Results of side effects spectrum analysis are presented in Fig. 3, 4.

Table 3 — Results of univariate and multivariate analysis of unsuccessful *H.pylori* eradication

Parameters	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Age	0.9 (0.9; 1.01)	0.18		
Gender (male)	0.46 (0.2; 1.0)	0.05	0.34 (0.13; 0.88)	0.03
Regimen	—	≥ 0.05		
Duration of treatment	1.0 (0.8; 1.22)	0.9		
Prior clarithromycin use	—	≥ 0.05		
COVID-19	0.42 (0.2; 0.9)	0.03	0.43 (0.17; 1.07)	≥ 0.05
Line of treatment	0.5 (0.2; 0.9)	0.03	0.4 (0.17; 0.9)	0.03

Notes: OR — odds ratio; CI — confidence interval.

Table 4 — Frequency and intensity of side effects during treatment for *H.pylori* infection, n (%)

Side effects	Group I (n = 82)	Group II (n = 74)	P-value
All side effects	5 (6)	32 (43)	< 0.001
Mild	0	5 (7)	0.04
Moderate	2 (2)	12 (16)	0.01
Intense/severe	3 (4)	14 (19)	0.01
Serious: — hospitalization; — temporary disability	0 0 0	1 (1) 0 1	≥ 0.05

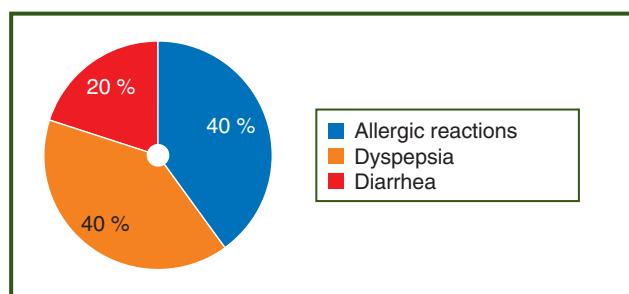


Figure 3 — Side effects spectrum analysis of *H.pylori* eradication therapy in patients of group I

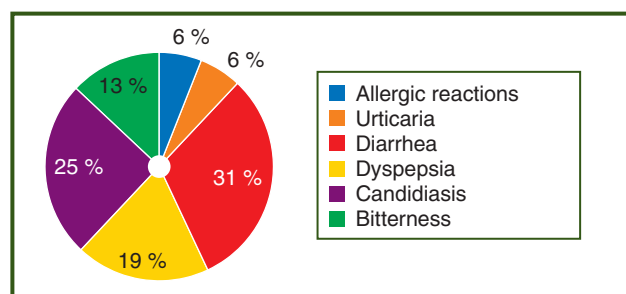


Figure 4 — Side effects spectrum analysis of *H.pylori* eradication therapy in patients of group II

Discussion

Our study shows that standard triple regimens with clarithromycin, amoxicillin and metronidazole demonstrate an unacceptable rate of eradication and has tendency to further decrease in effectiveness, although they still remain popular and common in Ukraine. Such results may indicate a gradual increase in local bacterial resistance to these antibiotics, even despite the introduction of 14-day regimens into clinical practice. As a first-line treatment, regardless of local antibiotic resistance rates, it is recommended to prescribe quadruple regimens with or without bismuth according to the Maastricht VI Consensus [6]. In this case, the treatment regimen should be selected empirically, since a prior antibiotic susceptibility test does not provide any advantages [14].

In our study, quadruple therapies with and without bismuth demonstrated high eradication rates in both groups (> 90 %) compared to standard three-component regimens in accordance with the literature [15, 16]. Empirical selection of antibiotics in such regimens is quite complex and heterogeneous. Before the COVID-19 pandemic, typical combinations with metronidazole, tetracycline, amoxicillin, and clarithromycin were recommended, while levofloxacin was traditionally reserved for “salvage therapy” [10].

However, the COVID-19 pandemic has negatively affected the treatment of *H.pylori* and has long-term consequences in the post-COVID period [17]. It is mandatory to consider the fact of excessive and unjustified use of antibiotics at the beginning of the COVID-19 pandemic, when, according to research data, concomitant bacterial infection was detected in only 3.5 % of patients and secondary bacterial infection in 15.5 % of patients [18, 19]. Also, empirical use of broad-spectrum antibiotics was recorded in 72 % of hospitalized patients in an attempt to treat respiratory symptoms [20]. Azithromycin, which has cross-resistance with clarithromycin (the main antibiotic for the treatment of *H.pylori*), and respiratory fluoroquinolones were most often prescribed for the treatment of community-acquired pneumonia in patients with COVID-19. At present, there is almost no scientific data on the effectiveness of standard eradication regimens in the post-COVID period. The literature describes small, isolated data on a decrease in the effectiveness of clarithromycin-based regimens, but levofloxacin-based regimens still show acceptable eradication rates (> 80 %) [21]. Given this situation, recent studies on the effectiveness of *H.pylori* treatment consider regimens with rifabutin, levofloxacin, and furazolidone as alternatives for first- and second-line treatment. In our study, we evaluated the efficacy and safety of quadruple regimens

with levofloxacin and furazolidone [22, 23]. The regimens were highly effective, therefore, there are considerations for prescribing them as first- or second-line treatment, especially in patients with a history of COVID-19 infection.

The results of multivariate regression analysis revealed a relationship between cases of unsuccessful treatment and anamnestic data. In particular, it was found that male gender, history of COVID-19 infection and first treatment attempts were significantly more often associated with unsuccessful treatment ($p < 0.05$). It can be assumed that in men the effectiveness of treatment was reduced due to non-adherence, and prior COVID-19 infection was the reason for the unsuccess of standard eradication regimens, as well as the first treatment attempts, for which three-component therapies with clarithromycin, amoxicillin and metronidazole were typically used.

The frequency, intensity and spectrum of side effects significantly differed ($p < 0.001$) between groups and were more pronounced and diverse in group II treated with 14-day eradication regimens. The most common side effects in this group were diarrhea and dyspeptic symptoms, and the most toxic regimen — quadruple schemes with furazolidone — was accompanied by frequent nausea, vomiting and low adherence.

Thus, after the COVID-19 pandemic, resistance to antibiotics that were widely used in the pre-pandemic period for the treatment of *H.pylori*, in particular, to clarithromycin, amoxicillin and metronidazole and to a lesser extent to levofloxacin, has significantly increased. For effective eradication, it is necessary to consider the history of COVID-19 infection, the spectrum of side effects and the use of non-standard regimens with levofloxacin, furazolidone and rifabutin as the first- and second-line treatment. In the future, prospective clinical randomized studies of a large sample of patients are needed to determine the effectiveness and safety profile of such regimens for further active use in clinical practice.

Conclusions

1. Standard 14-day three-component *H.pylori* eradication regimens ESO + CA, PANTO + CM/T, PANTO + AM/T have unacceptable eradication rates (≤ 70 %).
2. The 14-day quadruple ESO + LAF regimen demonstrates a high eradication rate (> 90 %), but is accompanied by frequent and diverse side effects, reduced adherence to treatment.
3. Treatment failure is significantly associated with male gender, previous COVID-19 infection, and first treatment attempts.

References

- Katlaris P, Hunt R, Bazzoli F, et al. *Helicobacter pylori* World Gastroenterology Organization Global Guideline. *J Clin Gastroenterol*. 2023;57(2):111-126. doi: 10.1097/MCG.0000000000001719.
- Toh JWT, Wilson RB. Pathways of gastric carcinogenesis, *Helicobacter pylori* virulence and interactions with antioxidant systems, vitamin C and phytochemicals. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6451. doi: 10.3390/ijms21176451.
- Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association between *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer incidence: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1113-1124. e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.028.
- Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Kim YI, Kook MC, Park B, Joo J. Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment. *N Engl J Med*. 2020;382(5):427-436. doi: 10.1056/NEJMoa1909666.
- Yan L, Chen Y, Chen F, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric cancer prevention: Updated report from a randomized controlled trial with 26.5 years of follow-up. *Gastroenterology*. 2022;163(1):154-162.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2022.03.039.
- Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gut-jnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.
- Morad Kasani S, Mofid M, Navidifar T, et al. Insights into *Helicobacter pylori* macrolide resistance: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Front Microbiol*. 2024;15:1481763. doi: 10.3389/fmicb.2024.1481763.
- Muteeb G. Network meta-analysis of antibiotic resistance patterns in gram-negative bacterial infections: A comparative study of carbapenems, fluoroquinolones, and aminoglycosides. *Front Microbiol*. 2023;14:1304011. doi: 10.3389/fmicb.2023.1304011.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection — The Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646-64. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study Group and Consensus Panel. Management of *Helicobacter pylori* infection — The Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi: 10.1136/gut-jnl-2016-312288.
- Boccabella L, Palma EG, Abenavoli L, et al. Post-coronavirus disease 2019 pandemic antimicrobial resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(3):233. doi: 10.3390/antibiotics13030233.
- Nikulina LM, Solovyova GA, Svintsitskiy IA, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* CagA and VacA 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.
- Chernyavskiy V, Pavlovskiy L, Reshotko D. Experience of using different schemes of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection and their effectiveness in Ukraine. *Gastroenterology*. 2024;58(1):1-5. doi: 10.22141/2308-2097.58.1.2024.579.
- Gisbert JP. Empirical or susceptibility-guided treatment for *Helicobacter pylori* infection? A comprehensive review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820968736. doi: 10.1177/1756284820968736.
- Medel-Jara P, Reyes Placencia D, Fuentes-López E, et al. Quadruple therapies show a higher eradication rate compared to standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection within the LEGACy consortium. A multicenter observational study in European and Latin American countries. *United European Gastroenterol J*. 2024;12(9):1190-1199. doi: 10.1002/ueg2.12605.
- Olmedo L, Calvet X, Gené E, et al. Hp-EuReg investigators. Evolution of the use, effectiveness and safety of bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection between 2013 and 2021: Results from the European registry on H. pylori management (Hp-EuReg). *Gut*. 2025;74:15-25.
- Ekmektzoglou K, Rokkas T. H. pylori treatment in the COVID-19 era. What have we learned so far? *Curr Gastroenterol Rep*. 2024;26(3):86-91. doi: 10.1007/s11894-024-00922-y.
- Garg SK. Antibiotic misuse during the COVID-19 pandemic: A recipe for disaster. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25:617-9. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23862.
- Li J, Wang J, Yang Y, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9:153. doi: 10.1186/s13756-020-00819-1.
- Fu Y, Yang Q, Xu M, et al. Secondary bacterial infections in critical ill patients with Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7:ofaa220. doi: 10.1093/ofid/ofaa220.
- Kamal A, Ghazy RM, Sherief D, et al. *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(1):36. doi: 10.1186/s12879-023-07993-8.
- Zullo A, Ierardi E, Hassan C, De Francesco V. Furazolidone-based therapies for *Helicobacter pylori* infection: A pooled-data analysis. *Saudi J Gastroenterol*. 2012;18(1):11-7. doi: 10.4103/1319-3767.91729.
- Gisbert JP. Rifabutin for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: A review. *Pathogens*. 2020;10(1):15. doi: 10.3390/pathogens10010015.

Received 01.02.2025

Revised 08.02.2025

Accepted 15.02.2025 ■

Information about authors

Volodymyr Cherniavskiy, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, 13, Kyiv, Ukraine; e-mail: vvch1979@gmail.com; phone: +380 (67) 404-32-33; <https://orcid.org/0000-0001-5831-8810>

Alina Baylo, PhD in Medicine, Assistant, Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: alinabajlo@gmail.com, phone: +380 (99) 650-39-57; <https://orcid.org/0000-0003-3519-9788>

Lesia Hvozdetzka, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: lesyag@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-3973-762X>

Viktoriya Tishchenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: int.medicine1@nmu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4157-4428>

Leonid Pavlovskiy, PhD in Medicine, Assistant, 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 in Medicine, Department of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ordinator2010@gmail.com; Director of Medical Center "Consilium Medical", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4492-3336>

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

Information about funding. Not declared.

Authors' contribution. V.V. Cherniavskiy — research concept and design, material collection, text editing, conclusion formulation; A.Ye. Baylo — analysis and processing of material, writing the text; L.S. Hvozdetzka — material collection and processing; V.V. Tishchenko — analysis of the obtained data; L.L. Pavlovskiy, D.O. Reshotko — writing text.

Чернявський В.В.¹, Байло А.Є.¹, Гвоздецька Л.С.¹, Тищенко В.В.¹, Павловський Л.Л.¹, Решотько Д.О.^{1,2}

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

² Медичний центр «Consilium Medical», м. Київ, Україна

Оцінка ефективності та безпеки різних схем ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* під час пандемії COVID-19 та в післяпандемічний період в Україні: ретроспективне обсерваційне дослідження

Резюме. Актуальність. Пандемія COVID-19 негативно вплинула на лікування *H.pylori* і має довгострокові наслідки, зокрема зниження бактеріальної чутливості до антибіотиків широкого спектра, які застосовуються в схемах ерадикації *H.pylori*. На сьогодні існує обмежена кількість наукових даних щодо ефективності та безпеки стандартних ерадикаційних схем у постковідний період. **Мета:** дослідити ефективність і безпечність 10- та 14-денних схем ерадикації *H.pylori*, що використовувались протягом 2022–2025 років, і порівняти їх з ефективністю та безпекою 10-денних схем, що застосовувались у 2019–2021 роках в Україні, а також виявити зв'язок між випадками неуспішного лікування й анамнестичними даними. **Матеріали та методи.** Було проведено ретроспективне мультицентрове обсерваційне дослідження протягом 2019–2025 років. Виконаний порівняльний аналіз ефективності та безпеки різних схем ерадикації в I (n = 82) та II групі (n = 74) пацієнтів. Оцінювали частоту, інтенсивність та спектр побічних ефектів в обох групах. Виконаний регресійний багатофакторний аналіз зв'язку анамнестичних даних із випадками неуспішного лікування. **Результати.** При порівняльному аналізі статистичної різниці в рівні ерадикації між I та

II групами не було ($p \geq 0,05$). Найнижчий рівень ерадикації в пацієнтів II групи виявлений на тлі лікування трикомпонентними схемами ЕЗО + КА (67 %) та ПАНТО + КМ/Т (70 %), найвищий — чотирикомпонентною схемою ЕЗО + ЛАФ (100 %). У цій групі частота побічних ефектів, їхня інтенсивність і спектр вірогідно збільшились після 14-денного курсу порівняно з I групою ($p < 0,001$). За результатами регресійного аналізу було виявлено, що чоловіча стать, наявність в анамнезі інфекції COVID-19 та перші спроби лікування вірогідно частіше асоціювалися з неуспішністю терапії ($p < 0,05$).

Висновки. Стандартні 14-денні трикомпонентні схеми ерадикації *H.pylori* ЕЗО + КА, ПАНТО + КМ/Т, ПАНТО + АМ/Т мають незадовільний рівень ерадикації (≤ 70 %). 14-денна чотирикомпонентна схема ЕЗО + ЛАФ демонструє високий рівень ерадикації (> 90 %), але супроводжується частими та різноманітними побічними ефектами, зниженим рівнем прихильності до лікування. Неефективність терапії вірогідно пов'язана із чоловічою статтю, перенесеною інфекцією COVID-19 та першими спробами лікування.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*; COVID-19; ефективність; безпека; ерадикація

Жайворонок М.М.^{1,2}, Мостовий С.Є.^{2,3}, Сафонова О.М.⁴

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

² Медичний центр «Медбуд», м. Київ, Україна

³ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

⁴ Київська міська клінічна лікарня № 18, м. Київ, Україна

Вплив стеатозу печінки на тяжкість перебігу COVID-19 у хворих на хронічний коронарний синдром

Резюме. Актуальність. Коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19) лишається на сьогодні однією з найактуальніших глобальних проблем охорони здоров'я. Згідно із сучасними літературними даними COVID-19 може спровокувати погіршення функції печінки у пацієнтів з/без хронічних захворювань печінки. Відомо, що при COVID-19 відбувається реактивація вже наявних захворювань печінки, зокрема метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП) — до її подальшого прогресування з виходом у цироз. Найбільш уразливою групою хворих щодо коронавірусної хвороби та її ускладнень (включно з МАСХП) є пацієнти із хронічним коронарним синдромом (ХКС), тому прогностична ультразвукова оцінка стеатозу печінки (СП) відносно тяжкості перебігу й ускладнень COVID-19 є важливою. **Метою** нашого дослідження було оцінити вплив МАСХП на тяжкість перебігу COVID-19 у пацієнтів із ХКС. **Матеріали та методи.** Ми оцінювали томограми мультидетекторної комп'ютерної томографії (МДКТ) печінки 120 хворих, направлених на обстеження легень (41 жінка, середній вік 63,73 року), у яких було підтверджено COVID-19 і ХКС. Вимірювали значення ослаблення МДКТ печінки та селезінки, а також розраховували печінково-селезінковий коефіцієнт (ПСК) для виявлення МАСХП. Для виявлення незалежних ранніх предикторів тяжкого перебігу COVID-19 у хворих на ХКС використовували одновимірний і багатовимірний логістичний регресійний аналіз. **Результати.** Щільність печінки та ПСК при МАСХП були значно нижчими у пацієнтів, які перебували у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). Поширеність тяжкого перебігу захворювання була вищою у пацієнтів з хронічною ХКС у поєднанні з МАСХП, ніж у групі без МАСХП (відношення шансів (ВШ) 3,512, 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,685–6,140, $P < 0,05$). Після поправки на вік і супутні хвороби, як-от цукровий діабет, хронічні обструктивні захворювання легень і хронічні захворювання нирок, багатовимірний логістичний регресійний аналіз показав, що МАСХП є незалежним фактором ризику тяжкості COVID-19 (ВШ 3,675, 95% ДІ 1,495–7,263, $P = 0,020$) у хворих на ХКС. **Висновки.** МДКТ-оцінка печінки під час проведення дослідження органів грудної клітки, яка відіграє основну роль у діагностиці COVID-19, може надати інформацію про прогноз захворювання. МАСХП є важливою ознакою несприятливого прогнозу у хворих на ХКС і може бути виявлена при МДКТ за допомогою оцінки ПСК.

Ключові слова: мультидетекторна комп'ютерна томографія; COVID-19; метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки; хронічний коронарний синдром

Вступ

Гострий респіраторний синдром, викликаний коронавірусом-2 (SARS-CoV-2), відомий як коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19), вперше був виявлений у грудні 2019 року в Ухані (Китай) і швидко поширився по всій території КНР та світу [1–3]. 30 січня 2020 року

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оголосила про цю ситуацію як глобальну надзвичайну подію у сфері охорони здоров'я. Пізніше, 28 лютого 2020 року, ВООЗ підвищила оцінку ризику поширення COVID-19 до дуже високого рівня [4]. 11 жовтня 2020 року хвороба була проголошена світовою пандемією [3].

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Мостовий Сергій Євгенійович, кандидат медичних наук, докторант, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини № 1, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: semostowoy@ukr.net; tel.: +380 (50) 383-51-20; лікар-кардіолог, лікар ультразвукової діагностики, діагностичне відділення, Медичний центр «Медбуд», просп. Валерія Лобановського, 17, м. Київ, 03037, Україна

For correspondence: Serhii Mostovyi, PhD in Medicine, Doctoral Student, Department of Propedeutics of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: semostowoy@ukr.net; phone: +380 (50) 383-51-20; Cardiologist, Ultrasound Diagnostics Doctor, Diagnostic Department, Medical Center "Medbud", Valeriy Lobanovskiy ave., 17, Kyiv, 03037, Ukraine

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

Вірус передається повітряно-крапельним шляхом під час кашлю або чхання. Серед основних симптомів можна виділити лихоманку, кашель, біль у горлі, головний біль, утому та задишку [2–5]. У легких випадках COVID-19 може перебігати безсимптомно, тоді як у тяжких випадках можливий розвиток пневмонії, гострого респіраторного дистрес-синдрому та поліорганної недостатності [3, 5].

Полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією в реальному часі (ЗТ-ПЛР) є стандартом для діагностики COVID-19 [1, 3, 6]. Однак у наукових джерелах зазначено, що чутливість ЗТ-ПЛР не є надто високою, а частота хибнонегативних результатів варіює від 30 до 70 %. Це призводить до труднощів у діагностиці та затримує початок лікування [3, 7, 8]. Для пацієнтів з COVID-19, які отримали хибнонегативний результат ПЛР, мультидетекторна комп'ютерна томографія (МДКТ) органів грудної клітки стає важливим діагностичним інструментом завдяки своїй високій чутливості [1, 2, 6–8].

Хоча COVID-19 переважно вражає легені, нещодавні дослідження показали, що захворювання також може впливати на інші органи. Ураження печінки, пов'язане з COVID-19, часто згадується як наслідок інфекції [9–12]. Частота ураження печінки коливається від 14 до 53 %, а основним показником є відхилення у функціональних печінкових тестах. Це може супроводжуватися помірним підвищенням рівня білірубину [9, 10]. Печінкові ушкодження спостерігаються частіше при тяжкому перебігу хвороби порівняно з легким [10, 13]. Взаємозв'язок між метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки (МАСХП) та COVID-19 був предметом обмежених досліджень; щодо поєднання із хронічним коронарним синдромом (ХКС) подібних робіт взагалі не знайдено. Наявність МАСХП асоціюється з тяжким перебігом COVID-19 [9, 11]. Супутні захворювання, як-от ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) і хронічні захворювання нирок (ХЗН), також частіше зустрічаються у пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 [9]. Пацієнти з МАСХП можуть бути більш вразливими до COVID-19, тому важливо виявляти таких пацієнтів на ранніх стадіях захворювання [14].

Метою нашого дослідження було оцінити вплив МАСХП на тяжкість перебігу COVID-19 у пацієнтів із ХКС.

Матеріали та методи

Дослідження було схвалено локальним Комітетом з питань етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 163 від 07.11.2022). Усі пацієнти надали інформовану згоду перед участю в дослідженні. На базі медичного центру «Медбуд» і 18 клінічної лікарні міста Києва у період з березня 2020 по грудень 2022 року проведено аналіз МДКТ печінки та медичної документації 120 хворих на ХКС (з них 41 жінка, середній вік ($63,7 \pm 13,5$) року) з підозрою на COVID-19 в день госпіталізації у відділення реанімації й інші стаціонарні соматичні відділення. ХКС підтверджували за критеріями Європейського товариства

кардіологів: перенесений інфаркт міокарда, виконані інтервенційні процедури на коронарних артеріях (стентування або аортокоронарне шунтування), позитивний стрес-тест (навантажувальний тест з фізичним навантаженням: велоергометрія або добутамінова стрес-ехокардіографія) [28]. Стеатоз печінки (СП) підтверджувався за даними МДКТ згідно з методикою визначення печінково-селезінкового коефіцієнта (ПСК), а також ультразвуковим дослідженням (УЗД) за методикою визначення коефіцієнта затухання (ВКЗ) у дБ/см.

МАСХП встановлювали за наявності СП, а також одного з п'яти кардіометаболічних факторів ризику: підвищеного індексу маси тіла, глюкози крові, тригліцеридів, ліпідів високої щільності й артеріального тиску.

Критерії включення: вік 50–80 років, наявна ІХС, позитивний тест на COVID-19, МАСХП. Критерії виключення: гострий інфаркт міокарда, гостра кровотеча, наявність онкологічних захворювань, тяжка анемія, вагітність, відсутність інформованої згоди. Із дослідження також були виключені пацієнти з артефактами зображення, пацієнти, які отримували внутрішньовенну контрастну речовину для проведення обстежень, як-от КТ-ангіографія, а також пацієнти з цирозом печінки. За референтний стандарт у діагностиці COVID-19 було прийнято ЗТ-ПЛР. Будь-який позитивний результат розглядався як підтверджена інфекція COVID-19.

Усім пацієнтам ПЛР і МДКТ робили в один день. МДКТ з високою роздільною здатністю виконували на 128-зрізовому мультидетекторному томографі (Philips Brilliance CT, Philips medical systems, INC., Клівленд, штат Огайо, США), використаному лише для випадків з підозрою на COVID-19.

Всі сканування проводили без внутрішньовенного введення контрастної речовини, пацієнт перебував у положенні лежачи на спині під час кінцевого вдиху. Використовували такі технічні характеристики: напруга на трубіці 100 кВ, струм трубки 90–300 мАс, коефіцієнт кроку спіралі 0,98, ширина колімації 0,625, товщина зрізу 1,3 мм з гострим ядром реконструкції.

Середні значення ослаблення МДКТ печінки та селезінки були отримані в одиницях Хаунсфілда (ОХ) для виявлення СП. Вимірювання щільності проводили, розміщуючи чотири області інтересу (ОІ) площею приблизно 150 мм² у правій долі печінки і дві ОІ у селезінці (рис. 1). Оскільки вимірювання проводилися з однорідних ділянок, судинні структури і жовчні протоки не були включені в ОІ. ПСК визначався як різниця між середніми показниками ослаблення сигналу печінки та селезінки [16, 19]. СП визнавався, якщо згасання сигналу печінки було принаймні на 10 ОХ меншим, ніж згасання сигналу селезінки, або якщо ослаблення сигналу печінки було меншим за 40 ОХ [16, 19]. ВКЗ паренхіми печінки проводили на приладі Soneus P7 (Ultrasign, Україна) з конвексним датчиком 1–6 МГц [14–17].

Критерії стеатозу печінки за результатами УЗД визначали за шкалою згасання ультразвуку, запропонованою M. Sasso et al. та валідизованою за морфологічною шкалою жирової інфільтрації NAS: стадія S0 відповідає нормі (частка гепатоцитів із жиром становить від 0 до 5 %): від 1,0 до 2,19 дБ/см; стадія S1 відповідає легкому

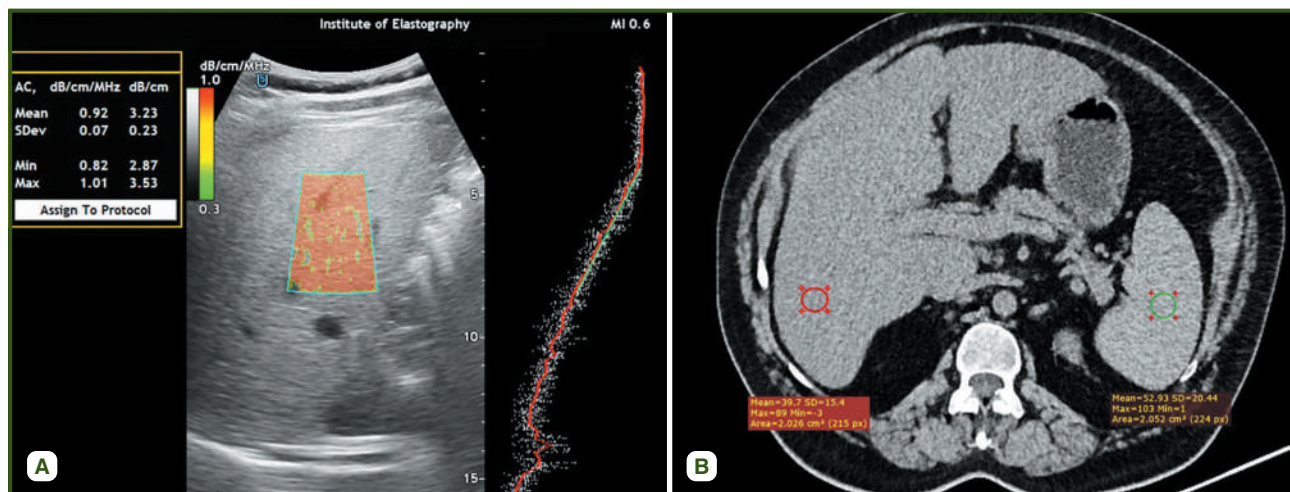


Рисунок 1: А — ВКЗ у паренхімі правої частки печінки, яке демонструє 3,3 дБ/см, що вказує на наявність СП; В — значення за Хаунсфілдом ослаблення сигналу печінки та селезінки з області інтересів круглої форми, які були розміщені у правій частці печінки та селезінці при МДКТ. ПСК становить –26 (25–51), а середня щільність печінки — 25 ОХ.НУ (< 40 ОХ.НУ), що вказує на СП

ступеню стеатозу (частка гепатоцитів із жиром становить 6–33 %): від 2,20 до 2,29 дБ/см; стадія S2 відповідає помірному ступеню стеатозу (частка гепатоцитів із жиром становить 34–66 %): від 2,30 до 2,90 дБ/см; стадія S3 відповідає тяжкому ступеню стеатозу (частка гепатоцитів із жиром становить > 66 %): > 2,90 дБ/см [18].

Нормальні ймовірнісні графіки і тест Шапіро — Уїлка продемонстрували нормальний розподіл у групах ВКЗ та ПСК, тому параметричний кореляційний тест Пірсона та кореляційний графік були використані для оцінки кореляції між ВКЗ та ПСК. Значення $P < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Тяжкість захворювання варіюється від легкої до критичної залежно від клінічного стану. Якщо госпіталізації можуть не потребувати у групах легкого/середнього ступеня тяжкості, то госпіталізація та відділення реанімації (ВР) можуть знадобитися в разі тяжкого/критичного захворювання [20].

Ми розділили досліджувану популяцію на дві підгрупи: пацієнти з наявністю МАСХП та без неї. Переважання клінічних лікарів, які посилалися на МДКТ-обстеження, можна розглядати як упередженість у відборі пацієнтів. Лабораторні показники пацієнтів були отримані з медичної документації: аланінамінотрансфераза (АЛТ) (норма < 50 Од/л), аспартатамінотрансфераза (АСТ) (норма < 35 Од/л), лужна фосфатаза (ЛФ) (норма 53–128 Од/л), гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ) (норма < 73 Од/л), альбумін (норма 32–48 г/л), загальний білірубін (норма 0,5–20,5 мкмоль/л), загальний холестерин (4,9 мкмоль/л).

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми MedCalc® Statistical Software v. 22.026 (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024). В описовій статистиці нормальний розподіл визначали за допомогою однобіркового критерію Колмогорова — Смірнова, а безперервні змінні, які не мали нормального розподілу, виражали як медіану (верхній кuartиль і нижній кuartиль), тоді як категоріальні змінні були подані у вигляді чисел

і відсотків. Для порівняння безперервних змінних між двома групами використовувався U-критерій Манна — Уїтні. Різницю між категоріальними змінними розраховували за допомогою критерію хі-квадрат. Незалежний вплив параметрів розраховували за допомогою логістичного регресійного аналізу. Змінні, що мали $P < 0,100$ в одновимірному аналізі, були включені у пряму багатфакторну логістичну модель.

Результати

У цьому ретроспективному дослідженні ми проаналізували клінічні показники та МДКТ-томограми 120 хворих на ХКС (табл. 1).

Рівні АСТ, АЛТ, ГГТ і загального білірубіну в сироватці крові були вищими, а рівень альбуміну нижчим у пацієнтів з МАСХП ($P < 0,05$).

Відмічено обернену кореляційну залежність між ВКЗ і ПСК ($r = -0,870$; $(-0,906 \text{ до } -0,822)$, $P < 0,0001$) (рис. 2), що вказує на можливість використання ВКЗ для діагностики МАСХП у хворих на ХКС у поєднан-

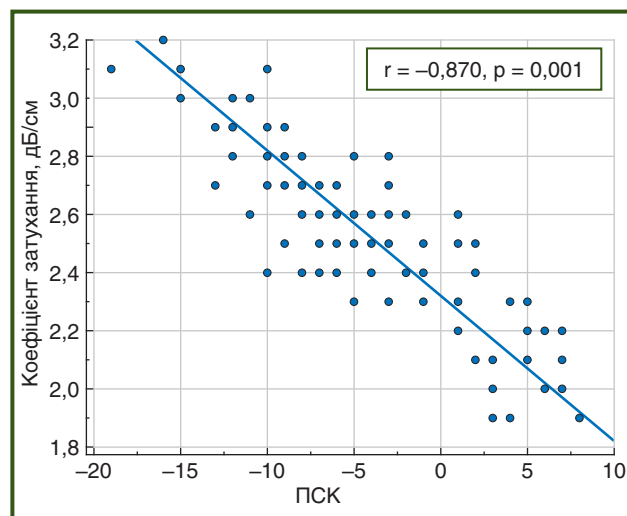


Рисунок 2 — Графік кореляції між ВКЗ і ПСК

Таблиця 1 — Загальна характеристика обстежених пацієнтів (M ± SD або n (%))

Параметри	Загальна (n = 120)	Без МАСХП (n = 37)	З МАСХП (n = 83)	P з і без МАСХП
Вік, роки	63,7 ± 13,5	63,7 ± 12,3	64,3 ± 9,15	0,061
Чоловіки, n (%)	79 (66)	26 (69)	53 (64)	0,710
Жінки, n (%)	41 (34)	11 (30)	30 (35)	0,821
Пацієнти у відділенні інтенсивної терапії, n (%)	25 (20,8)	2 (5,4)	23 (29,4)	0,801
Пацієнти в інших відділеннях, n (%)	95 (79,1)	35 (94,5)	60 (72,2)	0,796
Цукровий діабет, n (%)	25 (20,8)	6 (16,2)	19 (22,8)	< 0,050
ГХ, n (%)	120 (100)	37 (100)	83 (100)	0,088
ХОЗЛ, n (%)	35 (29)	14 (38)	21 (25)	< 0,050
ХХН, n (%)	12 (10)	4 (11)	8 (9)	< 0,010
Щільність печінки, ОХ	39,7 ± 12,8	52,3 ± 9,6	29,5 ± 11,4	< 0,010
ПСК, ОХ	1,42 ± 15,60	31,35 ± 5,10	-10,12 ± 7,10	< 0,010
ВКЗ, дБ/см	2,43 ± 0,41	2,03 ± 0,51	2,73 ± 0,25	< 0,050
АСТ, Од/л	37,2 ± 26,1	37,8 ± 33,6	50,1 ± 22,7	< 0,050
АЛТ, Од/л	34,5 ± 21,4	35,4 ± 22,3	49,6 ± 18,5	< 0,050
ГГТ, Од/л	38,1 ± 21,7	36,8 ± 15,4	42,5 ± 18,0	< 0,050
Холестерин, ммоль/л	5,71 ± 3,50	5,20 ± 2,71	5,91 ± 3,62	0,067
Альбумін	37,0 ± 12,5	41,8 ± 11,2	33,2 ± 12,6	< 0,050
Білірубін, Од/л	12,5 ± 7,4	12,1 ± 6,8	16,1 ± 7,3	< 0,050

Таблиця 2 — Одновимірний і багатовимірний логістичний регресійний аналіз факторів ризику, пов'язаних із прогресуванням COVID-19

Показники	Прогресування перебігу COVID-19				Смертність від COVID-19			
	Однофакторний		Багатофакторний		Однофакторний		Багатофакторний	
	ВШ (95% ДІ)	P	ВШ (95% ДІ)	P	ВШ (95% ДІ)	P	ВШ (95% ДІ)	P
Вік, роки	1,061 (0,841–2,127)	0,251	1,079 (0,830–3,051)	0,362	1,067 (0,729–2,510)	0,203	1,105 (0,942–3,171)	0,411
Стать, чол.	1,267 (0,715–2,820)	0,420	–	–	1,091 (0,583–2,861)	0,748	–	–
ЦД	2,601 (1,224–5,063)	0,030	2,871 (1,067–6,702)	0,015	2,599 (1,437–7,903)	0,014	0,542 (0,271–3,962)	0,340
ХОЗЛ	3,158 (1,740–7,506)	0,024	1,502 (0,496–7,240)	0,321	3,825 (0,783–9,116)	0,052	2,154 (0,371–5,409)	0,206
ХХН	5,146 (1,501–12,931)	0,035	5,201 (0,763–18,105)	0,042	8,903 (4,153–29,619)	0,018	9,122 (4,071–45,302)	0,011
МАСХП	3,512 (1,685–6,140)	0,022	3,675 (1,495–7,263)	0,014	3,610 (1,257–9,061)	0,027	3,807 (1,392–10,162)	0,010

ні з COVID-19, при неможливості визначення ПСК, з метою визначення ризику тяжкого перебігу коронавірусної хвороби COVID-19.

Однофакторний логістичний регресійний аналіз показав, що МАСХП, ЦД, ХОЗЛ і ХХН були пов'язані з тяжкістю захворювання. У багатофакторній моделі МАСХП (відношення шансів (ВШ) 3,675, 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,495–7,263, P = 0,020) і ЦД (ВШ 2,871, 95% ДІ 1,067–6,702, P = 0,015) були незалежними ранніми предикторами прогресування COVID-19. Багатофакторний аналіз також показав, що МАСХП (ВШ 3,807, 95% ДІ 1,392–10,162, P = 0,010) і ХХН (ВШ 9,122, 95% ДІ 4,071–45,302, P = 0,011) були незалежними факторами ризику смертності (табл. 2).

Дані подані у вигляді ВШ і 95% ДІ, виміряних за допомогою одновимірного та багатовимірного логістичного регресійного аналізу.

Обговорення

МДКТ є простим у застосуванні методом діагностики, який забезпечує швидке встановлення діагнозу. Завдяки цим перевагам методика має велике значення для раннього виявлення та лікування пацієнтів, уражених COVID-19. МДКТ грудної клітки з високою чутливістю відіграє важливу роль у діагностиці COVID-19.

Зі 120 хворих на ХКС у поєднанні з COVID-19 84 (90 %) були госпіталізовані в загальне стаціонарне

відділення, вони виписані з одужанням. 36 (30 %) пацієнтів лікувалися у відділенні інтенсивної терапії, і 12 (10 %) з них померли під час лікування.

Частота ураження печінки коливається від 14 до 53 % у пацієнтів з COVID-19. Аномальне співвідношення АЛТ/АСТ і супутній дещо підвищений рівень білірубину є основними показниками ураження печінки [10]. Причина ураження печінки остаточно не доведена. Системна запальна реакція, медикаментозна токсичність та прогресування попередніх захворювань печінки розглядаються як ймовірні основні фактори [12]. При посмертному дослідженні виявлено спленомегалію, гепатомегалію з дегенерацією гепатоцитів, що супроводжується вогнищевим некрозом, нейтрофілну, лімфоцитарну та моноцитарну інфільтрацію у порталній ділянці, а також застійні явища у печінкових синусах з мікротромбозами [12]. Експресія ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ2) дуже низька у гепатоцитах нормальної печінки, але на мишачій моделі гострого ураження печінки було показано підвищення експресії АПФ2 [23]. У пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 ураження печінки відбувається зі значно більшою швидкістю, ніж у пацієнтів з легким перебігом [10]. Хіе зі співавторами виявили, що пацієнти з ураженням печінки мали тяжкі патологічні зміни легень за даними МДКТ, які можуть бути предиктором ураження печінки при COVID-19. Вони дійшли висновку, що за пацієнтами зі значними змінами у легенях, які були виявлені на МДКТ, слід ретельно спостерігати і проводити функціональні печінкові проби для оцінки пошкодження печінки [23]. Huang et al. виявили, що пошкодження печінки було значно вищим у пацієнтів, які перебували у відділенні інтенсивної терапії, ніж у пацієнтів, які там не лежали [24]. Також повідомлялося, що прогресування до тяжкого перебігу захворювання та гірші результати при COVID-19 були вищими у пацієнтів із МАСХП [9, 11, 13, 25]. Ji et al. досліджували МАСХП у 202 пацієнтів із COVID-19 шляхом розрахунку індексу печінкового стеатозу на ґрунті показників АСТ, АЛТ, індексу маси тіла, наявності цукрового діабету, статі та/або ультразвукового дослідження і показали, що супутні захворювання та МАСХП були пов'язані з прогресуванням COVID-19 як в однофакторному, так і в багатофакторному логістичному регресійному аналізі [9]. У дослідженні Zhou et al. ризик тяжкого перебігу COVID-19 збільшується в чотири рази (скориговане ВШ 4,07, 95% ДІ 1,20–13,79, $P = 0,020$) при співіснуванні МАСХП [26]. Подібно до згаданих досліджень, довгочасний і багатовимірний аналіз показав, що пацієнти з МАСХП мають підвищений ризик прогресування захворювання. Супутні хронічні захворювання, як-от ЦД, ГХ, ІХС і ХОЗЛ, описані як додаткові ризики прогресування COVID-19 [9, 27]. У поточному дослідженні хронічні супутні захворювання сприяли тяжкості перебігу COVID-19, включно з госпіталізацією до відділення інтенсивної терапії та смертю.

Це дослідження показало взаємозв'язок між COVID-19 і МАСХП. Пацієнти з ХКС у поєднанні з МАСХП мали вищий ризик тяжкого перебігу захворювання, навіть після включення віку та супутніх захворю-

вань у багатофакторну модель. У світлі цих результатів ми дійшли висновку, що МАСХП є несприятливим прогностичним фактором при ХКС із COVID-19. Хворі на ХКС із МАСХП, виявленою на COVID-19-позитивній МДКТ, потребують інформування клініциста про ризик прогресування захворювання.

Це дослідження має кілька обмежень. Значна кількість хибнонегативних результатів ПЛР-тестів залишається важливою проблемою в усьому світі. Ми не включали пацієнтів із типовими результатами МДКТ, але з негативним ПЛР-тестом на COVID-19. Також велика кількість пацієнтів була направлена з інших лікарень, але ці випадки не були включені у дослідження, оскільки не було можливості оцінити їх початкові результати МДКТ, які є основним предметом цього дослідження. Іншим обмеженням є те, що деякі клінічні дані були відсутні через перевантаженість відділень невідкладної допомоги під час пандемії. Нарешті, МДКТ-сканування всіх пацієнтів не могли бути виконані в один і той самий симптоматичний день, оскільки вони звернулися до відділення невідкладної допомоги в різні дні після появи симптомів.

Висновки

Метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки є важливою ознакою несприятливого прогнозу COVID-19 у хворих із хронічним коронарним синдромом. Оцінка метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки при мультидетекторній комп'ютерній томографії, яка відіграє основну роль у діагностиці COVID-19, може надати додаткову інформацію про прогноз захворювання.

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

Інформація про фінансування. Це дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Схвалення до публікації. Всі автори ознайомилися з рукописом і дали згоду на його публікацію.

Внесок авторів. Жайворонок М.М. — дослідницька концепція та дизайн, збір та/або узагальнення даних, аналіз та інтерпретація даних; Мостовий С.Є. — дослідницька концепція та дизайн, збір та/або узагальнення даних, критичне рецензування статті, остаточне затвердження статті; Сафонова О.М. — збір та/або узагальнення даних, аналіз та інтерпретація даних.

Список літератури

1. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020 Aug;30(8):4381-4389. doi: 10.1007/s00330-020-06801-0.
2. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol.* 2020 Jun;17(6):701-709. doi: 10.1016/j.jacr.2020.03.006.
3. Yang W, Sirajuddin A, Zhang X, Liu G, Teng Z, Zhao S, Lu M. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia

(COVID-19). *Eur Radiol.* 2020 Sep;30(9):4874-4882. doi: 10.1007/s00330-020-06827-4.

4. World Health Organization. Situation reports. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/> [Last accessed on 2020 Feb 22].

5. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020 Apr;87(4):281-286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.

6. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, Tao Q, Sun Z, Xia L. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020 Aug;296(2):E32-E40. doi: 10.1148/radiol.2020200642.

7. Caruso D, Zerunian M, Polici M, Pucciarelli F, Polidori T, Rucci C, Guido G, Bracci B, De Dominicis C, Laghi A. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology.* 2020 Aug;296(2):E79-E85. doi: 10.1148/radiol.2020201237.

8. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Jul;215(1):87-93. doi: 10.2214/AJR.20.23034.

9. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, Lau G. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *J Hepatol.* 2020 Aug;73(2):451-453. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044.

10. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int.* 2020 May;40(5):998-1004. doi: 10.1111/liv.14435.

11. Cai Q, Huang D, Ou P, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, Ma Z, Zhang Y, Li Z, He Q, Liu L, Fu Y, Chen J. COVID-19 in a designated infectious diseases hospital outside Hubei Province, China. *Allergy.* 2020 Jul;75(7):1742-1752. doi: 10.1111/all.14309.

12. Li J, Fan JG. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2020 Mar 28;8(1):13-17. doi: 10.14218/JCTH.2020.00019.

13. Garrido I, Liberal R, Macedo G. Review article: COVID-19 and liver disease-what we know on 1st May 2020. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Jul;52(2):267-275. doi: 10.1111/apt.15813.

14. Динник О.Б., Марунчин Н.А., Ковалеренко Л.С., За-кревська С.О., Орієвська І.І., Жайворонок М.М. Роль одночасної ультразвукової еластометрії та стеатометрії при хронічних дифузних захворюваннях печінки інфекційної та неінфекційної етіології. *Актуальна інфектологія.* 2019. Т. 7. № 2. С. 46-47.

15. Kobyliak N, Dynnyk O, Savytska M, Solodovnyk O, Zakomornyi O, Omelchenko O, Kushnir A, Titorenko R. Accuracy of attenuation coefficient measurement (ACM) for real-time ultrasound hepatic steatometry: Comparison of simulator/phantom data with magnetic resonance imaging proton density fat fraction (MRI-PDFF). *Heliyon.* 2023 Oct 4;9(10):e20642. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20642. PMID: 37818006; PMCID: PMC10560839.

16. Saba L, di Martino M, Bosco S, Del Monte M, de Cecco CN, Lombardo V, Piga M, Catalano C. MDCT classification of steatotic liver: a multicentric analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015 Mar;27(3):290-7. doi: 10.1097/MEG.0000000000000277.

17. Zhaivoronok MM, Fedusenko OA. Correlation between the hepatorenal index and ultrasound attenuation coefficient for evaluation of hepatic steatosis. *Radiation diagnostics, radiation therapy.* 2024;15(1):35-42. <https://doi.org/10.37336/2707-0700-2024-1-4>.

18. Sasso M, Tengher-Barna I, Ziol M, Miette V, Fournier C, Sandrin L, Poupon R, Cardoso AC, Marcellin P, Douvin C, de Ledinghen V, Trinchet JC, Beaugrand M. Novel controlled attenuation

parameter for noninvasive assessment of steatosis using Fibroscan (R): Validation in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2012;19(4):244-253. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01534.x>.

19. Song I, Thompson EW, Verma A, MacLean MT, Duda J, Elahi A, Tran R, Raghupathy P, Swago S, Hazim M, Bhattaru A, Schneider C, Vujkovic M, Torigian DA, Kahn CE, Gee JC, Borthakur A, Kripke CM, Carson CC, Carr R, Jehangir Q, Ko YA, Litt H, Rosen M, Mankoff DA, Schnall MD, Shou H, Chirinos J, Damrauer SM, Serper M, Chen J, Rader DJ; Penn Medicine BioBank; Witschey WRT, Sagreya H. Clinical correlates of CT imaging-derived phenotypes among lean and overweight patients with hepatic steatosis. *Sci Rep.* 2024 Jan 2;14(1):53. doi: 10.1038/s41598-023-49470-x.

20. Boyce CJ, Pickhardt PJ, Kim DH, Taylor AJ, Winter TC, Bruce RJ, Lindstrom MJ, Hinshaw JL. Hepatic steatosis (fatty liver disease) in asymptomatic adults identified by unenhanced low-dose CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Mar;194(3):623-8. doi: 10.2214/AJR.09.2590.

21. Centers for Disease Control and Prevention, Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html> [Last accessed on 2020 Nov 29].

22. Yoon SH, Lee KH, Kim JY, Lee YK, Ko H, Kim KH, Park CM, Kim YH. Chest Radiographic and CT Findings of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Analysis of Nine Patients Treated in Korea. *Korean J Radiol.* 2020 Apr;21(4):494-500. doi: 10.3348/kjr.2020.0132.

23. Xie H, Zhao J, Lian N, Lin S, Xie Q, Zhuo H. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: A retrospective study. *Liver Int.* 2020 Jun;40(6):1321-1326. doi: 10.1111/liv.14449.

24. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

25. Mostovyi SYe, Zhaivoronok MM, Safonova OM. Ultra-sound criteria for assessing the correction of metabolic-associated fatty liver disease and liver blood flow disorders using arginine in patients with coronary artery disease in combination with COVID-19. *Gastroenterologia.* 2024;58(2):93-101. doi: 10.22141/2308-2097.58.2.2024.601

26. Zhou YJ, Zheng KI, Wang XB, Sun QF, Pan KH, Wang TY, Ma HL, Chen YP, George J, Zheng MH. Metabolic-associated fatty liver disease is associated with severity of COVID-19. *Liver Int.* 2020 Sep;40(9):2160-2163. doi: 10.1111/liv.14575.

27. Portincasa P, Krawczyk M, Smyk W, Lammert F, Di Ciaula A. COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics. *Eur J Clin Invest.* 2020 Oct;50(10):e13338. doi: 10.1111/eci.13338.

28. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2020 May;27(1):58-100. <https://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/209>.

Отримано/Received 03.02.2025
Рецензовано/Revised 10.02.2025
Прийнято до друку/Accepted 17.02.2025 ■

Information about authors

Maksym Zhaivoronok, PhD-student, Department of Nuclear Medicine, Radiation Oncology and Radiation Safety, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: zhaivoronok.m@ukr.net; Ultrasound Diagnostics Doctor, Diagnostic Department, Medical Center "Medbud", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9237-1412>

Serhii Mostovyi, PhD in Medicine, Doctoral Student, Department of Propedeutics of Internal Medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: semostowoy@ukr.net; phone: +380 (50) 383-51-20; Cardiologist, Ultrasound Diagnostics Doctor, Diagnostic Department, Medical Center "Medbud", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8783-3819>

Olha Safonova, Ultrasound Diagnostics Doctor, Kyiv City Clinical Hospital 18, Kyiv, Ukraine; e-mail: kmk118@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0007-8839-4268>

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

Information about funding. This study received no external funding.

Approval for publication. All authors have read the manuscript and agreed to its publication.

Authors' contribution. Zhaivoronok Maksym — research concept and design, collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation, writing the article; Mostovyi Serhii — collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation; Safonova Olga — research concept and design, writing the article, critical revision of the article, final approval of article.

M.M. Zhaivoronok^{1,2}, S.Ye. Mostovyi^{2,3}, O.M. Safonova⁴

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Medical Center "Medbud", Kyiv, Ukraine

³ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴ Kyiv City Clinical Hospital 18, Kyiv, Ukraine

The impact of liver steatosis on the severity of COVID-19 in patients with chronic coronary syndrome

Abstract. Background. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) remains one of the most pressing global health issues today. According to contemporary literature, COVID-19 may trigger a deterioration of liver function in patients with or without pre-existing liver diseases. It is known that COVID-19 can lead to the reactivation of pre-existing liver conditions, such as metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), causing its further progression to liver cirrhosis. Patients with chronic coronary syndrome (CCS) are most vulnerable to coronavirus disease and its complications (including MASLD). Therefore, prognostic ultrasound assessment of liver steatosis in terms of COVID-19 severity and complications is crucial. The aim of our study was to evaluate the impact of MASLD on the severity of COVID-19 in patients with chronic coronary syndrome. **Materials and methods.** In this study, we evaluated multidetector computed tomography (MDCT) scans of the liver from 120 patients (41 women, average age 63.73 years) who were referred for lung examination and had confirmed COVID-19 and CCS. We measured the attenuation values of the MDCT signal for the liver and spleen and calculated the liver-to-spleen ratio (LSR) to detect MASLD. Univariate and multivariate

logistic regression analyses were used to identify independent early predictors of severe COVID-19 in patients with CCS. **Results.** Liver density and LSR in MASLD were significantly lower in patients who stayed in the intensive care unit. The prevalence of severe disease was higher in patients with CCS combined with MASLD than in the group without MASLD (odds ratio (OR) 3.512, 95% confidence interval (CI) 1.685–6.140, $P < 0.05$). After adjusting for age and comorbidities, including diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, and chronic kidney disease, multivariate logistic regression analysis indicated that MASLD is an independent risk factor for the severity of COVID-19 (OR 3.675, 95% CI 1.495–7.263, $P = 0.020$) in patients with CCS. **Conclusions.** MDCT of the liver during chest organ imaging plays a crucial role in the diagnosis of COVID-19 and can provide information regarding the disease prognosis. MASLD is an important marker of poor prognosis in patients with CCS and can be detected on MDCT through LSR assessment.

Keywords: multidetector computed tomography; COVID-19; metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; chronic coronary syndrome

UDC 616.36+578.834.1+579.61+616.017

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.1.2025.661>

Yu.M. Stepanov, V.I. Didenko, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko, R.M. Kyslova
Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine

Evaluation of the state of small intestinal microbiota, pro- and anti-inflammatory cytokines, short-chain fatty acids in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in patients with immune response to SARS-CoV-2

Abstract. Background. The intestinal microbiota and its metabolites have a significant impact on the pathophysiology of liver diseases, it plays an important role in human metabolism, supports the intestinal mucosal barrier and interacts with the immune system. The COVID-19 epidemic has led to a significant increase in the number of patients in Ukraine suffering from metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). One of the unresolved problems associated with MASLD is the identification of pathogenetic links that affect the risk of rapid progression of the disease and the development of irreversible changes in the liver. An imbalance in the intestinal microbiota is a trigger for the launch of a pathological reaction in the liver. The purpose: to study the features of the content of pro- and anti-inflammatory cytokines and short-chain fatty acids in MASLD in patients with an immune response to SARS-CoV-2 depending on the small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). **Materials and methods.** The study included 61 patients with MASLD, 41 men and 20 women aged 18 to 73 years, mean age (46.4 ± 1.5) years. All patients underwent determination of IgG specific to SARS-CoV-2, cytokine content (IL-6, IL-10, TNF- α) in serum by enzyme-linked immunosorbent assay. For the diagnosis of SIBO, a hydrogen breath test (HBT) with glucose was performed. Evaluation of short-chain fatty acids in faeces was performed on a chromatograph using the Guohua Zhao method. **Results.** In 44.3 % of patients with MASLD and an immune response to SARS-CoV-2, SIBO was diagnosed. The median value of IL-6 level in SIBO significantly exceeded the control values by 13.7 times ($p < 0.001$), the median of TNF- α was significantly higher by 18.5 times ($p < 0.001$). In SIBO group, the levels of TNF- α and IL-6 were, accordingly, 2 ($p = 0.01$) and 3.3 times ($p = 0.004$) higher compared to patients without SIBO. The median acetic acid (C2) level in the group with SIBO statistically significantly exceeded the control value by 1.5 times ($p = 0.021$). The median concentration of propionic acid (C3) was significantly higher by 1.4 times ($p = 0.003$) in the faeces of patients with SIBO than in those without it. At the same time, in the presence of SIBO, a decrease in the median of butyric acid (C4) was observed by 2.2 times ($p = 0.021$) compared to the group of patients without SIBO. Direct correlations were found between the levels of IgG specific to SARS-CoV-2 and TNF- α ($r = 0.304$, $p = 0.016$); the HBT index at 45 min and the level of TNF- α ($r = 0.269$, $p = 0.041$), IL-6 ($r = 0.443$, $p = 0.002$), the median of propionic acid (C3) content ($r = 0.400$, $p = 0.006$). At the same time, an inverse correlation was found between the level of butyric acid (C4) and the HBT index at 60 min ($r = -0.332$, $p = 0.040$). **Conclusions.** In patients with MASLD with an immune response to SARS-CoV-2 and SIBO, there was a significant increase in the production of proinflammatory cytokines, in contrast to patients without SIBO. An increased content of acetic acid and a decrease in butyric acid in the faeces of patients with MASLD with an immune response to SARS-CoV-2 in the presence of SIBO were found. Disturbance in the microbial composition of the small intestinal microbiota, hyperproduction of proinflammatory cytokines and impaired synthesis of short-chain fatty acids are distinctive features of MASLD in patients with an immune response to SARS-CoV-2.

Keywords: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; small intestinal bacterial overgrowth; inflammation; cytokines; short-chain fatty acids

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2025
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Татарчук Оксана Михайлівна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, науково-дослідний сектор, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: gastrodnepri@i.ua; тел.: +380 (50) 936-33-42

For correspondence: Oksana Tatarchuk, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Research Sector, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Slobozhanskyi ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: gastrodnepri@i.ua; phone: +380 (50) 936-33-42

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

Introduction

Many studies have now shown that the gut microbiome, through the gut-liver axis, plays an important role in the formation and progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) [1]. The intestinal tract and liver interact closely with each other through metabolism, immune regulation and the neuroendocrine system, and form a complex network structure [2–4]. It has been found that patients with MASLD have significantly increased intestinal barrier permeability due to impaired intercellular tight junctions [5, 6].

An increase in the absolute number of microorganisms or changes in the qualitative composition observed in the small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) can lead to increased intestinal permeability, bacterial translocation, activation of proinflammatory pathways, and progression of structural changes in the liver [7]. SIBO is caused by the migration of bacteria from the colon to the small intestine, where they multiply excessively. While the function of the small intestine is to absorb nutrients, the function of the colon is to further ferment indigestible food residues or waste that is produced [8]. Under normal conditions, the human large intestine contains a small number of aerobic gram-positive bacteria, while the small intestine contains many anaerobic gram-negative bacteria. Aerobic bacteria in the small intestine are beneficial because they are involved in food digestion and nutrient absorption (they also provide the production of vitamins K, B₈, B₉ and B₁₂, as well as short-chain fatty acids (SCFAs), while regulating the absorption of calcium, magnesium and fatty acids) [5]. Intestinal microorganisms produce free fatty acids, namely acetate, butyrate and propionate, which affect hepatic metabolism by directly altering it and influencing epigenetic mechanisms.

The bacterial balance in the small intestine is maintained by the ileocecal valve that prevents the retrograde translocation of bacteria from the colon to the small intestine.

Researchers consider SIBO a new pathology after coronavirus disease 2019 (COVID-19) [9, 10]. It is believed that SIBO is associated with dysfunction of the renin-angiotensin system, which can be induced by infection with the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) or by the Spike protein vaccine (Spike protein from the COVID-19 vaccines) [11, 12].

Scientists have found that in patients with chronic non-infectious liver disease, gut microbiota products activate inflammatory pathways in the liver, causing its damage and contributing to the progression of MASLD [13]. Disruption of the intestinal barrier together with dysbiosis of the intestinal microbiota correlates with the severity of steatosis and fibrosis [7, 8]. A decrease in bile excretion into the intestine in the presence of severe biliary pathology may contribute to the progression of SIBO [14].

Microbial-associated molecular structures expressed by the intestinal flora activate pattern recognition receptors, such as innate immune cells that bind Toll-like receptors, to promote intestinal immune tolerance. When the flora is disturbed, microbial-associated molecular structures stimulate macrophages and dendritic cells to generate proinflammatory cytokines, leading to immune imbalance [7, 13]. When a microbial product binds to a receptor, signalling from the

innate immune system is triggered. While this is intended to provide immune protection for the host, it can also trigger an inflammatory process in the liver, leading to chronic liver damage and fibrosis [8].

After activation of the adaptive immune system, some bacterial products (in particular lipopolysaccharides) and inflammatory cytokines enter the portal vein system via the superior and inferior mesenteric veins and finally the liver, causing activation of Kupffer and stellate cells, thus further leading to inflammation and fibrosis of the liver. The metabolic products of the intestinal microbiota cause inflammation of the liver tissue and affect liver metabolism, thus contributing to liver disease [8].

Today, COVID-19 is considered a systemic infectious and inflammatory disease. Liver damage in COVID-19 correlates with the overall severity of the disease [15]. The SARS-CoV-2 affects the liver by direct (viral translocation from the intestine to the liver) or indirect mechanisms (systemic inflammation, liver ischaemia and hypoxia, effects on pre-existing liver disease, drug-related liver damage) and poses a new challenge for physicians [12, 16, 17].

Recent data have shown that molecular mediators of the immune response, such as tumour necrosis factor α (TNF- α), interleukin (IL)-1 β and IL-6, cause acute and chronic liver damage [1, 3, 13]. In this context, the detrimental interaction of complex inflammatory pathways that are chronically present in MASLD can be dramatically exacerbated in the setting of COVID-19 and remain for a long period after the infectious disease, exacerbating liver damage and worsening outcomes in metabolically impaired populations [16–19].

In SIBO, anaerobic bacteria in the colon initiate premature and abnormal fermentation of food directly in the small intestine, causing clinically significant digestive disorders associated with severe pathologies that are exacerbated by infectious disease.

Objective: to study the peculiarities of the content of pro- and anti-inflammatory cytokines and short-chain fatty acids in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in patients with an immune response to SARS-CoV-2 depending on the state of the small intestinal microbiota.

Materials and methods

There were 61 patients, 41 (67.2 %) men and 20 (32.8 %) women, with MASLD aged 18 to 73 years (mean 46.4 ± 1.5 years) under observation at the Liver and Pancreas Department of the State Institution “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”. All of them were tested for the immune response to SARS-CoV-2 and the level of IgG specific to SARS-CoV-2 was determined. All patients had elevated levels of IgG antibodies specific to SARS-CoV-2, namely, an increase in their level of more than 40 BAU/ml compared to the control value, which allowed us to conclude that these patients had an immune response. The control group consisted of 15 healthy individuals.

The study was conducted in compliance with the basic bioethical guidelines and 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 of April 19, 2021).

For the diagnosis of SIBO, a hydrogen breath test (HBT) with glucose was performed using a Gastro+ Gastrolyzer monitor from Bedfont Scientific Ltd (UK). The test began with a fasting basal hydrogen level measurement. Subsequent measurements were taken 15 minutes later. The dose of glucose was 50 g dissolved in 250 ml of water. The patient drank the substance at the end of basal expiration (first measurement). That is, the amount of hydrogen in the exhaled air was recorded in the protocol at 0, 15, 30, 45, 60 minutes of the study. An increase in basal concentration of more than 10 ppm indicated impaired glucose absorption in the intestine. A sharp increase in hydrogen concentration in the next 30 minutes indicated the presence of SIBO.

Serum levels of IL-6, IL-10, TNF- α were determined by enzyme-linked immunosorbent assay, the principle of which is based on the quantification of antigen directly by its layer-by-layer binding of a sandwich with antibodies specific to it. Reagent kits from LDN Labor Diagnostika (Germany) were used to determine the amount of TNF- α and IL-6; Wuhan FineTest Biotech (China) — to evaluate the level of IL-10; Vitrotest (Poland) — to assess IgG specific to SARS-CoV-2. The test was performed according to the instructions for each kit on a Stat Fax 303 Plus analyser (USA).

SCFAs in faeces were determined using a chromatograph by the method of Guohua Zhao (2006).

The results were statistically processed using the Statistica 6.1 software package. Quantitative data are presented in the form of median (Me), lower (Q1) and upper (Q3) quar-

tiles. The non-parametric method (Mann-Whitney U test) was used to compare the indicators. The difference was considered significant at $p < 0.05$. The strength of relationships between variables was assessed using significant Spearman correlation coefficients (r).

Results

According to the results of glucose-loaded testing, 27 (44.3 %) patients were diagnosed with SIBO, and 34 (55.7 %) had no SIBO, as evidenced by the gas analyser data (Table 1). In patients with SIBO, there was a significant increase in hydrogen concentration by 15 minutes to 17 (12–25.5) ppm, which increased significantly by 45 minutes to 18 (12.5–27.0) ppm compared to patients without SIBO who did not show a significant increase in hydrogen from baseline ($p < 0.001$).

The analysis of the data obtained on the production of proinflammatory cytokines showed that the median value of IL-6 in the serum of patients with MASLD and immune response to SARS-CoV-2 significantly exceeded the control values: by 4.2 times ($p = 0.01$) in the group without SIBO and by 13.7 times ($p < 0.001$) with SIBO (Fig. 1).

The concentration of TNF- α was significantly higher, by 9.4 times ($p < 0.001$) in patients without SIBO, by 18.5 times ($p < 0.001$) in patients with SIBO, compared to the control group (Fig. 2). A statistically significant difference in the level of proinflammatory cytokines was found depending on the presence of SIBO, namely, TNF- α increased by 2.0 times ($p = 0.01$) and IL-6 by 3.3 times ($p = 0.004$).

Table 1 — Results of hydrogen breath test depending on the presence of SIBO, ppm, Me (25–75 %)

Time of measurement, minutes	Patients with SIBO (n = 27)	Patients without SIBO (n = 34)	The level of statistically significant difference according to the Mann-Whitney test, p
0	12 (8.5–18.5)	5 (4–7)	< 0.001
15	17 (12–25.5)	6 (5–7)	< 0.001
30	17 (11.5–28.5)	6 (5–7)	< 0.001
45	18 (12.5–27.0)	6 (5–7)	< 0.001
60	15 (9–21.5)	5 (4.3–6)	< 0.001

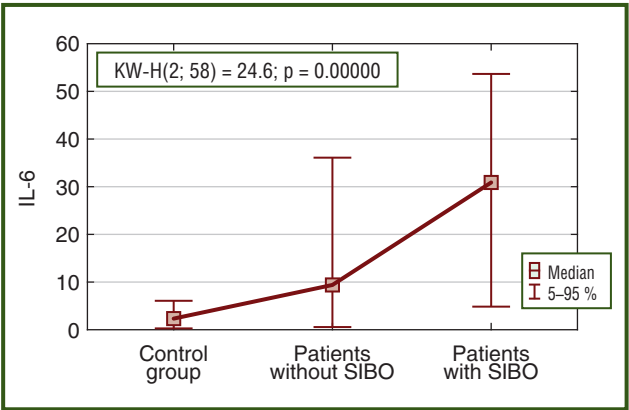


Figure 1 — Comparison of detectable levels of serum IL-6 depending on the presence of SIBO in patients with MASLD and immune response to SARS-CoV-2

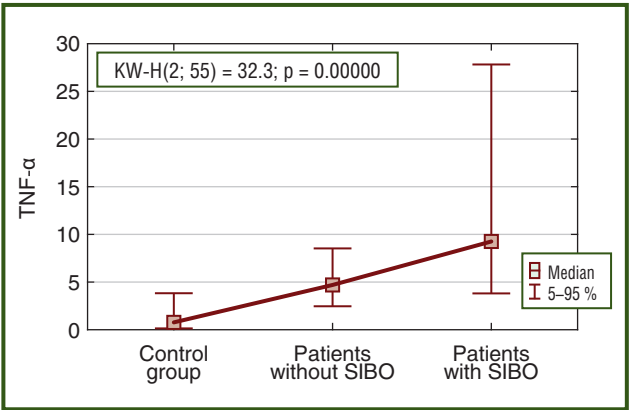


Figure 2 — Comparison of detectable levels of serum TNF- α depending on the presence of SIBO in patients with MASLD and immune response to SARS-CoV-2

At the same time, the median level of IL-10 in the examined patients did not differ significantly from the values of the control group (Fig. 3). There was no statistically significant difference in the level of anti-inflammatory cytokines between the groups.

As a result of determining the ratio of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines (IL-6/IL-10), changes in their balance towards proinflammatory cytokines were found in the examined patients compared to the control group. Namely, an increase in the ratio of IL-6/IL-10 by 7.8 times ($p = 0.001$) in participants without SIBO and by 12.6 times ($p = 0.001$) with SIBO. In addition, in SIBO group, this index was 1.6 times higher ($p = 0.015$).

The data obtained on the content of SCFAs in the faeces of patients with MASLD and immune response to SARS-CoV-2 showed that the median value of acetic acid (C2) was statistically significantly higher than the control one: by 1.5 times ($p = 0.021$) in SIBO and by 1.3 times in the group without SIBO (Table 2).

The median concentration of propionic acid (C3) was significantly higher, by 3.7 times ($p = 0.0001$) in patients with SIBO and by 2.6 times ($p = 0.014$) in those without it, compared to the control group. There was a statistically significant difference between the median content of propionic acid (C3) in the faeces of participants with and without SIBO ($p = 0.003$).

A statistically significant difference in the median level of butyric acid (C4) was found depending on the presence of SIBO compared to the control group: in SIBO, it was significantly reduced by 2.5 times ($p = 0.013$) and patients without SIBO had a 1.2-fold decrease. In the presence of SIBO, a decrease in the median of butyric acid (C4) was

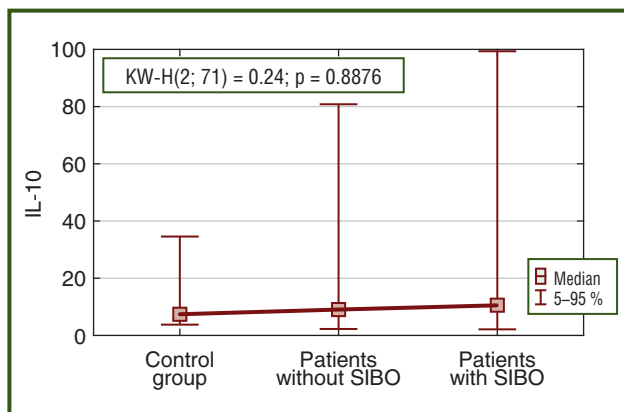


Figure 3 — Comparison of detectable levels of serum IL-10 depending on the presence of SIBO in patients with MASLD and immune response to SARS-CoV-2

observed by 2.2 times ($p = 0.021$) compared to the group of patients without SIBO.

Direct correlations were established between the HBT at 45 minutes and the level of TNF- α ($r = 0.269$, $p = 0.041$), IL-6 ($r = 0.443$, $p = 0.002$); the level of IgG specific to SARS-CoV-2 and the level of TNF- α ($r = 0.304$, $p = 0.016$) (Fig. 4).

Direct correlations were also found between the median content of propionic acid (C3) and the indicators of HBT at 45 minutes ($r = 0.400$, $p = 0.006$); HBT at 60 minutes ($r = 0.399$, $p = 0.006$); IL-6/IL-10 ($r = 0.454$, $p = 0.005$); TNF- α /IL-10 ($r = 0.382$, $p = 0.016$). At the same time, an inverse correlation was found between the level of butyric acid (C4) and HBT index at 60 min ($r = -0.332$, $p = 0.040$).

Table 2 — Content of short-chain fatty acids in the coprofiltrate of patients with MASLD and immune response to SARS-CoV-2 depending on the presence of SIBO, Me (25–75 %)

Indicator	Control group (n = 15)	Patients with SIBO (n = 27)	P1	Patients without SIBO (n = 34)	P2	P3
Acetic acid (C2)	3.8 (3.3–4.3)	5.7 (4.0–7.0)	0.021	4.8 (3.3–8.3)	0.274	0.478
Propionic acid (C3)	1.09 (0.4–1.9)	3.7 (2.8–10.9)	0.0001	2.6 (1.6–4.0)	0.014	0.003
Butyric acid (C4)	8.1 (5.3–11.8)	3.2 (1.6–6.4)	0.013	7.0 (2.9–11.9)	0.776	0.021

Notes: P1 — level of statistically significant difference between the indicators of patients with SIBO and control group; P2 — level of statistically significant difference between the indicators of patients without SIBO and control group; P3 — level of statistically significant difference between the indicators of patients with SIBO and patients without SIBO.

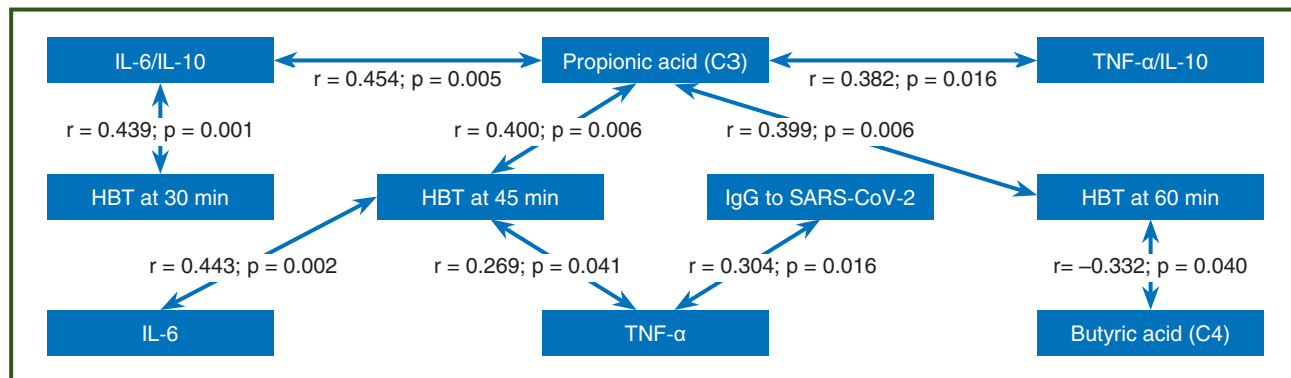


Figure 4 — Correlations in patients with MASLD and immune response to SARS-CoV-2

Discussion

The intestinal microbiota is a microecosystem consisting of various microorganisms. It plays an important role in human metabolism, and its metabolites affect various tissues and organs. The intestinal flora maintains the intestinal mucosal barrier and interacts with the immune system. The liver is the first organ to come into contact with blood from the intestines, is deeply affected by the intestinal microbiota and its metabolites, and bacterial translocation and microflora imbalance are triggers for pathological changes.

It is increasingly recognised that the gut-liver axis plays an important role in the development and progression of liver disease. In particular, in MASLD, dysbiotic gut microbiota can affect intestinal permeability, allowing some pathogenic or bacterial factors from the gut to reach the liver via the intrahepatic circulation, contributing to its damage, steatohepatitis and fibrosis progression [3]. There is evidence for a role of intestinal permeability in the pathogenesis of MASLD. In the liver, bacterial products can bind to their specific pathogen recognition receptors on parenchymal and non-parenchymal cells, triggering an inflammatory response and exacerbating disease progression. The bacterial products bind to their receptors, initiating intracellular signaling and inducing an inflammatory cascade, thus accelerating liver cell damage and fibrosis. However, the liver can also increase intestinal permeability by producing proinflammatory cytokines and returning them to the bloodstream [5].

Dysbiosis and alterations in the intestinal barrier have been described as driving forces in MASLD, affecting liver damage (i.e., promoting steatosis, inflammation, and fibrosis) through modulation of the immune system by several mechanisms [2, 3].

Today, the relationship between MASLD and COVID-19 remains a matter of debate [20, 21]. At the same time, there is growing evidence that alterations in the gut microbiota are associated with the progression and severity of COVID-19, as well as the post-COVID-19 syndrome, which is characterised by a decrease in anti-inflammatory bacteria, such as *Bifidobacterium* and *Faecalibacterium*, and an enrichment of the microbiota associated with inflammation, including *Streptococcus* and *Actinomyces* [22]. Liver inflammation is a critical driving factor in the development of MASLD, and the gut-liver immune axis plays an important role in this process. Lipopolysaccharides, peptidoglycan and bacterial deoxyribonucleic acid can be transferred to the liver through the damaged intestinal barrier, causing hyperactivation of immune cells. This leads to the overexpression of inflammatory factors, such as IL-1 β , IL-6 and TNF- α [15]. Our data also demonstrate an increase in the expression of proinflammatory cytokines (IL-6 and TNF- α) in patients with MASLD with SIBO compared to those without SIBO.

The results of our study are in line with the findings of other researchers that patients with MASLD with an immune response to SARS-CoV-2 have an increase in the content of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- α), which is likely to activate the coagulation cascade, maintain the inflammatory process and progress the disease. In addition, elevated

levels of TNF- α and IL-6 reflect the progressive nature of inflammation and are a prognostically unfavourable factor. In addition, proinflammatory cytokines TNF- α and IL-6 block insulin signalling and exacerbate existing metabolic disorders. These changes were more pronounced in patients with SIBO.

Any pathological changes in the microbiocenosis of the small intestine lead to a disturbance in the microbial ratio in the colon, which is reflected in the content of colonic metabolites, namely SCFAs. Thus, in our study, it was shown that in patients with SIBO, the content of acetic acid (C2) and propionic acid (C3) increased, and the content of butyric acid (C4) decreased compared to the control group and the group of patients without SIBO, which is a negative factor for the intestinal mucosa. An imbalance of the intestinal microbiota leads to a decrease in the production of SCFAs, which is associated with an imbalance between the pro- and anti-inflammatory immune response. A decrease in the level of SCFAs, namely butyric acid, causes a decrease in stimulated pancreatic secretion and is also associated with the development of insulin resistance [5]. It has been shown that a high level of acetic acid affects the release of more insulin from the beta-cells of the pancreatic islets.

Therefore, based on the above, the first line of treatment for patients with inflammatory bowel disease with an immune response to SARS-CoV-2 is to normalise the microbiota of the small and large intestine. Therapy should be gut-oriented, including antibiotics, bacterial metabolites, probiotics, bacteriophages or faecal microbial transplantation, which in turn will improve the interaction between the liver and the microbiome.

Conclusions

1. In patients with MASLD with an immune response to SARS-CoV-2 in the presence of SIBO, there was a significant increase in the production of proinflammatory cytokines in contrast to group without SIBO.
2. Increased acetic acid content and decreased butyric acid in faeces were found in patients with MASLD with an immune response to SARS-CoV-2 in the presence of SIBO.
3. Disturbances in the microbial composition of the small intestinal microbiota, hyperproduction of proinflammatory cytokines and impaired synthesis of short-chain fatty acids are the hallmarks of MASLD in patients with an immune response to SARS-CoV-2.

References

1. Didenko V, Klenina I, Tatarchuk O, Petishko O. Correlation of immunological and biochemical indicators in patients with chronic diffuse liver diseases depending on the etiological factors of steatosis and liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2021;53(2):115-22. doi: 10.22141/2308-2097.53.2.2019.168985.
2. Stepanov YM, Didenko VI, Klenina IA, Tatarchuk OM, Petishko OP. Metabolic abnormalities in patients with non-alcoholic fatty liver disease with immune response to SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2024;58(1):25-30. doi: 10.22141/2308-2097.58.1.2024.583.

3. Arab JP, Arrese M, Shah VH. Gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease and alcohol-related liver disease: Current concepts and perspectives. *Hepatol Res.* 2020;50(4):407-18. doi: 10.1111/hepr.13473.
4. Wang L, Cao ZM, Zhang LL, Li JM, Lv WL. The role of gut microbiota in some liver diseases: From an immunological perspective. *Front Immunol.* 2022;13:923599. doi: 10.3389/fimmu.2022.923599.
5. Jaworska K, Koper M, Ufnal M. Gut microbiota and renin-angiotensin system: A complex interplay at local and systemic levels. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;321(4):G355-66. doi: 10.1152/ajpgi.00099.2021.
6. Zaman CF, Sultana J, Dey P, et al. A multidisciplinary approach and current perspective of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Cureus.* 2022;14(9):e29657. doi: 10.7759/cureus.29657.
7. Ng CH, Wong ZY, Chew NWS, et al. Hypertension is prevalent in non-alcoholic fatty liver disease and increases all-cause and cardiovascular mortality. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:942753. doi: 10.3389/fcvm.2022.942753.
8. Fajloun Z, Abi Khattar Z, Kovacic H, Legros CM, Sabatier JM. Anti-COVID-19 vaccination, COVID-19, and female contraception: The exacerbated risks (thromboembolism) of the estrogen-progestin pill. *Infect Dis Drug Targets.* 2023;23(4):e240223214000. doi: 10.2174/1871526523666230224094439.
9. Ahmed J, Padam P, Ruban A. A retrospective analysis of patients on a waiting list for small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) breath testing during the COVID-19 pandemic and introduction of a home testing pathway. *United Eur Gastroenterol J.* 2021;9(Suppl 8):342.
10. Alharbi KS, Singh Y, Hassan Almalki W, et al. Gut microbiota disruption in COVID-19 or post-COVID illness association with severity biomarkers: A possible role of pre/pro-biotics in manipulating microflora. *Chem Biol Interact.* 2022;358:109898. doi: 10.1016/j.cbi.2022.109898.
11. Alberca GGF, Solis-Castro RL, Solis-Castro ME, Alberca RW. Coronavirus disease-2019 and the intestinal tract: An overview. *World J Gastroenterol.* 2021;27(13):1255-66. doi: 10.3748/wjg.v27.i13.1255.
12. Shiri Aghbash P, Ebrahimzadeh Leylabadlo H, Fathi H, Bahmani M, Chegini R, Bannazadeh Baghi H. Hepatic disorders and COVID-19: From pathophysiology to treatment strategy. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2022;2022:4291758. doi: 10.1155/2022/4291758.
13. Guo GJ, Yao F, Lu WP, Xu HM. Gut microbiome and metabolic-associated fatty liver disease: Current status and potential applications. *World J Hepatol.* 2023;15(7):867-82. doi: 10.4254/wjh.v15.i7.867.
14. Contes-Cal TCM, Mattos RT, Medeiros NI, et al. Cross-talk between plasma cytokines, inflammation, and liver damage as a new strategy to monitor NAFLD progression. *Front Immunol.* 2021;12:708959. doi: 10.3389/fimmu.2021.708959.
15. Mussabay K, Kozhakhmetov S, Dismagambetov M, et al. Gut microbiome and cytokine profiles in post-COVID syndrome. *Viruses.* 2024;16(5):722. doi: 10.3390/v16050722.
16. Portincasa P, Krawczyk M, Smyk W, Lammert F, Di Ciaula A. COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(10):e13338. doi: 10.1111/eci.13338.
17. Montori M, Baroni GS, Santori P, et al. Liver damage and COVID-19: At least a "two-hit" story in systematic review. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(4):3035-47. doi: 10.3390/cimb45040199.
18. Buchynskyi M, Kamyshna I, Oksenyuk V, Zavidniuk N, Kamyshnyi A. The intersection of COVID-19 and metabolic-associated fatty liver disease: An overview of the current evidence. *Viruses.* 2023;15(5):1072. doi: 10.3390/v15051072.
19. Jeeyavudeen MS, Chaudhari R, Pappachan JM, Fouda S. Clinical implications of COVID-19 in patients with metabolic-associated fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2023;29(3):487-502. doi: 10.3748/wjg.v29.i3.487.
20. Vasques-Monteiro IML, Souza-Mello V. Coronavirus disease 2019 severity in obesity: Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in the spotlight. *World J Gastroenterol.* 2021;27(16):1738-50. doi: 10.3748/wjg.v27.i16.1738.
21. Xu Y, Yang X, Bian H, Xia M. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and coronavirus disease 2019: Clinical relationship and current management. *Lipids Health Dis.* 2021;20(1):126. doi: 10.1186/s12944-021-01564-z.
22. Zhou B, Pang X, Wu J, Liu T, Wang B, Cao H. Gut microbiota in COVID-19: New insights from inside. *Gut Microbes.* 2023;15(1):2201157. doi: 10.1080/19490976.2023.2201157.

Received 05.02.2025

Revised 12.02.2025

Accepted 19.02.2025

Information about authors

Yuriy Stepanov, Corresponding Member of NAMSU, MD, DSc, PhD, Professor, Director of the Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6721-2468>

Volodymyr Didenko, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Deputy Director for Science, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: vladdidenko23@gmail.com; phone: +380 (50) 320-08-25, +380 (67) 560-12-28; <https://orcid.org/0000-0001-8953-396X>

Inna Klenina, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Head of the Research Sector, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; phone: +380 (66) 731-33-03; <https://orcid.org/0000-0002-5878-179X>

Oksana Tataruchuk, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Research Sector, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: om_tat@ukr.net; phone: +380 (50) 936-33-42; <https://orcid.org/0000-0002-0672-972X>

Oksana Petishko, Research Fellow, Department of Scientific-Organizational, Methodological Work and Information Technologies, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko_oksana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>

Raisa Kyslova, Sonologist Doctor, Junior Research Fellow, Department of Mini-Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: soinishkoray@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7169-8942>

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

Information about funding. The work is performed in accordance with the research plan of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" within the framework of the Biocodex Microbiota Foundation grant "Features of the intestinal microbiome and its metabolites in patients with metabolic-associated steatotic liver disease depending on the immune response to SARS-CoV-2" and research and development work "To study the features of the course of non-alcoholic fatty liver disease in patients with an immune response to SARS-CoV-2 and to substantiate new approaches to diagnostic and therapeutic tactics" (state registration number 0121U11551). 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 short-chain fatty acids content, writing the article; Tataruchuk O.M. — analysis of enzyme immunoassay data, editing the article; Petishko O.P. — hydrogen breath test data analysis, statistical processing of material; Kyslova R.M. — conducting a hydrogen breath test.

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

Оцінка стану тонкокишкової мікробіоти, про- та протизапальних цитокінів, коротколанцюгових жирних кислот при метаболічно-асоційованій стеатотичній хворобі печінки в пацієнтів з імунною відповіддю на SARS-CoV-2

Резюме. Актуальність. Мікробіота кишечника та її метаболіти мають значний вплив на патофізіологію захворювань печінки. Вона відіграє важливу роль у метаболізмі людини, підтримує слизовий бар'єр кишечника та взаємодіє з імунною системою. Епідемія COVID-19 призвела до значного збільшення в Україні кількості осіб, які страждають на метаболічно-асоційовану стеатотичну хворобу печінки (МАСХП). Однією з невирішених проблем, пов'язаних із МАСХП, є виявлення патогенетичних ланок, що впливають на ризик швидкого прогресування захворювання й розвитку незворотних змін у печінці. Дисбаланс у кишковій мікробіоті є тригером запуску патологічної реакції в органі. **Мета:** вивчити особливості вмісту про- та протизапальних цитокінів і коротколанцюгових жирних кислот при метаболічно-асоційованій стеатотичній хворобі печінки в пацієнтів з імунною відповіддю на SARS-CoV-2 залежно від стану тонкокишкової мікробіоти. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 61 особу з МАСХП: 41 чоловіка та 20 жінок віком від 18 до 73 років, середній показник становив $(46,4 \pm 1,5)$ року. Усім пацієнтам проведено визначення рівня IgG, специфічного до SARS-CoV-2, вмісту цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-10, TNF- α) в сироватці крові за допомогою імуноферментного методу. Для оцінки стану тонкокишкової мікрофлори та синдрому надмірного бактеріального росту (СНБР) виконували водневий дихальний тест (ВДТ) із глюкозою. Рівень коротколанцюгових жирних кислот у калі визначали на хроматографі за методикою Guohua Zhao. **Результати.** У 44,3 % пацієнтів із МАСХП та імунною відповіддю на SARS-CoV-2 діагностований СНБР. Медіана рівня ІЛ-6 при СНБР вірогідно перевищувала контрольні значення — у 13,7 раза ($p < 0,001$), медіана TNF- α теж була вірогідно ви-

щою — у 18,5 раза ($p < 0,001$). У групі СНБР значення TNF- α та ІЛ-6 були відповідно у 2 ($p = 0,01$) і 3,3 раза ($p = 0,004$) вищими порівняно з пацієнтами без СНБР. Медіана рівня оцтової кислоти (C2) при СНБР статистично вірогідно перевищувала контрольний показник — в 1,5 раза ($p = 0,021$). Медіана концентрації пропіонової кислоти (C3) була вірогідно вищою (в 1,4 раза; $p = 0,003$) у калі хворих із СНБР, ніж у пацієнтів без СНБР. Водночас за наявності СНБР спостерігалось зниження медіани масляної кислоти (C4) у 2,2 раза ($p = 0,021$) порівняно з групою без СНБР. Встановлено прямі кореляційні зв'язки між рівнем IgG, специфічних до SARS-CoV-2, і TNF- α ($r = 0,304$, $p = 0,016$); показником ВДТ на 45-й хвилині та рівнем TNF- α ($r = 0,269$, $p = 0,041$), ІЛ-6 ($r = 0,443$, $p = 0,002$), медіаною вмісту пропіонової кислоти (C3) ($r = 0,400$, $p = 0,006$). Одночасно виявлений зворотний кореляційний зв'язок між рівнем масляної кислоти (C4) та показником ВДТ на 60-й хвилині ($r = -0,332$, $p = 0,040$). **Висновки.** У пацієнтів із МАСХП з імунною відповіддю на SARS-CoV-2 при СНБР встановлено значне та вірогідне підвищення продукції прозапальних цитокінів на відміну від осіб без СНБР. Зареєстровано підвищений вміст оцтової кислоти та зниження масляної кислоти в калі пацієнтів із МАСХП з імунною відповіддю на SARS-CoV-2 за наявності СНБР. Порушення мікробного складу тонкокишкової мікробіоти, гіперпродукція прозапальних цитокінів та порушення синтезу коротколанцюгових жирних кислот є відмінними рисами МАСХП в осіб з імунною відповіддю на SARS-CoV-2.

Ключові слова: метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки; синдром надмірного бактеріального росту; запалення; цитокіни; коротколанцюгові жирні кислоти

Степанов Ю.М., Стойкевич М.В., Татарчук О.М., Тарасова Т.С.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Особенности экспрессии интерлейкина-17 та интерлейкина-23 у больных с воспалительными заболеваниями кишечника

Резюме. Актуальність. Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) становлять серйозну медико-соціальну проблему, яка спонукає вчених до вивчення нових ланок етіології та патогенезу, розробки діагностичних і лікувальних комплексів. З'являється дедалі більше доказів того, що IL-17 та IL-23 є потужними медіаторами запальних реакцій у різних тканинах, зокрема у кишечнику. У зв'язку з цим актуальним є вивчення рівня цитокінів залежно від активності запалення кишечника та тяжкості перебігу ЗЗК. **Мета:** визначити особливості експресії інтерлейкіну-17 та інтерлейкіну-23 у хворих із ЗЗК. **Матеріали та методи.** Обстежено 80 хворих на ЗЗК (63 хворі на виразковий коліт (ВК) та 17 хворих на хворобу Крона (ХК)), розподілених залежно від тяжкості перебігу. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб. Рівень ІЛ-17 і ІЛ-23 у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 303 Plus (США). У роботі використовували набори реактивів фірми TECAN IBL International GmbH (Німеччина). **Результати.** Концентрація ІЛ-17 у хворих на ВК та ХК була вірогідно вищою в 11,4 раза ($p < 0,05$) та в 17,6 раза ($p < 0,05$) відповідно порівняно із контрольною групою. Медіана його вмісту вища у 1,5 раза ($p < 0,05$) у групі хворих на ХК порівняно із групою хворих на ВК. Медіана рівня ІЛ-23 у хворих на ВК (у 8,1 раза, $p < 0,05$) та ХК (у 7,5 раза, $p < 0,05$) вірогідно підвищена порівняно з контролем, але вірогідно не відрізнялася між нозологіями. Рівень ІЛ-17 був вірогідно вищий у хворих із середнім і тяжким ступенем тяжкого перебігу ВК порівняно із групою контролю. Вірогідних розбіжностей вмісту ІЛ-17 між групами хворих на ВК із різним ступенем тяжкості не виявлено. Медіана рівня ІЛ-23 була вірогідно вища у хворих на ВК середнього ступеня (у 7,4 раза, $p < 0,05$) та у хворих на ВК тяжкого ступеня (в 11,2 раза, $p < 0,05$) порівняно із контролем. У хворих на ВК тяжкого ступеня концентрація ІЛ-23 була вища в 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно із його рівнем у хворих на ВК середнього ступеня. Встановлені кореляційні зв'язки рівня ІЛ-23 з індексом ендоскопічної активності ($r = +0,347$; $p = 0,005$), з індексом Мейо ($r = +0,295$; $p = 0,020$). Вміст ІЛ-17 був у 9,9 раза ($p < 0,05$) та в 9,0 ($p < 0,05$) раза вище у пацієнтів із середнім і тяжким перебігом ХК, відповідно, без вірогідної різниці від ступеня тяжкості. У групі хворих із тяжким перебігом ХК рівень ІЛ-23 був в 1,6 раза ($p < 0,05$) вище, ніж у групи хворих із середнім ступенем перебігу ХК. **Висновки.** Медіана вмісту ІЛ-17 була вища в 1,5 раза ($p < 0,05$) у групі хворих на ХК порівняно із ВК. Рівень ІЛ-23 мав тенденцію до збільшення у хворих на ВК порівняно з ХК. Рівень ІЛ-23 залежав від ступеня тяжкості при обох патологіях ($p < 0,05$), що підтверджується встановленими кореляційними зв'язками між рівнем ІЛ-23 та ендоскопічним індексом активності ($r = +0,347$; $p = 0,005$) та з індексом Мейо ($r = +0,295$; $p = 0,020$) при ВК. Кількісне визначення рівнів ІЛ-17 у сироватці крові у пацієнтів із ЗЗК може бути додатковим критерієм диференційної діагностики між ВК та ХК, а ІЛ-23 — перспективним клінічним маркером визначення ступеня тяжкості хвороби.

Ключові слова: виразковий коліт; хвороба Крона; ІЛ-17; ІЛ-23

Вступ

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) є серйозною медико-соціальною проблемою, що зумовлює суттєвий інтерес до вивчення етіології, патогенезу, клінічних проявів патології, розробки діагностичних і лікувальних комплексів у всьому світі. Виразковий коліт (ВК) і хвороба Крона (ХК), які належать до ЗЗК, — це хронічні рецидивуючі захворювання шлунково-кишкового тракту, які призводять до необоротних порушень його структури та функцій [1, 2]. Реєструється збільшення кількості хворих на ЗЗК, що характеризуються як системними проявами, так і поліморбідним перебігом. Проблема діагностики та лікування ВК та ХК нині залишається однією з найбільш серйозних і не вирішених у гастроентерологічній практиці [3, 4].

Етіологія ЗЗК остаточно не відома. Існує складна взаємодія кількох факторів, таких як імунологічні, генетичні, екологічні, мікробіологічні, а також складний регуляторний механізм у зв'язку з імунітетом слизової оболонки кишечника, який впливає на розвиток і початок захворювання [5]. У патогенезі ЗЗК основними факторами є генетична схильність, мікробіота кишечника, стан імунної системи та вплив зовнішнього середовища [6]. Відомо, що в основі патогенезу ЗЗК є порушення імунної відповіді, яке призводить до розвитку неспецифічного запалення у стінках і слизовій оболонці кишки. Дія імунних комплексів і медіаторів запалення (цитокінів, гістаміну, активних форм кисню) на клітини стінки кишечника сприяє їх пошкодженню та деструкції тканини [1, 3, 5, 7, 8].

Дослідження показали, що Th-клітини відіграють значну роль у патогенезі захворювання: Th1-клітини впливають на тяжкість кишкового запалення, особливо у випадку ХК. З іншого боку, вважається, що клітини Th2 беруть активну участь у патогенезі ВК [9, 10]. Останні дані демонструють залучення клітин Th17 і порушення регуляторних Т-клітин (Tregs) як важливого компонента, що регулює кишковий імунний баланс [5]. Таким чином, різні імунні підгрупи CD4⁺ Т-клітин та інших імунних клітин відіграють вирішальну роль у розвитку ВК, включно з Th1, Th2, Th17 і Tregs. Прогресування захворювання значною мірою пояснюється імунологічним дисбалансом між Th-клітинами та Tregs, що порушує імунний гомеостаз [9].

З'являється дедалі більше доказів того, що IL-17 є потужним медіатором запальних реакцій у різних тканинах. Наприклад, IL-17 індукує кілька генів, пов'язаних із запаленням, включаючи IL-6, фактор стимуляції колонії гранулоцитів/макрофагів, фактор інгібітора лейкемії та молекул міжклітинної адгезії 1. Крім того, IL-17 посилює прозапальну відповідь, індуковані IL-1β і фактором некрозу пухлини α (TNF-α) [11, 12].

IL-23 підсилює відповідь клітин Th17 і стримує реакцію регуляторних Т-клітин, сприяючи запаленню кишечника, активує шлях IL-23/IL-17 в автоімунне запалення [5, 10, 13]. Дослідження показали, що пацієнти із ЗЗК мають підвищену активність IL-22 та IL-17A/IL-23 як при ХК, так і при ВК [3, 10].

Диференціювання Th17 значною мірою регулюється IL-6 і TGF-β і посилюється допоміжними цитокінами,

як-от IL-23 та IL-1β. Диференціювання Th17 знижується цитокінами, включно з IFN-γ, IL-4 та IL-2 [5]. Існують дві різні форми Th17, переважно патогенні та непатогенні. Особливістю патогенних клітин Th17 є можливість виробляти як IFN-γ, так і IL-17A. Вироблення IL-17A/IFN-γ Т-клітинами є однією з важливих характеристик пацієнтів із ЗЗК [10]. Навпаки, непатогенні клітини Th17 експресують IL-17A разом із IL-10 і не мають експресії IFN-γ. Патогенні клітини Th17 мають більш специфічний профіль транскрипції, ніж непатогенні клітини Th17, і експресуються вищими рівнями рецептора IL-23 (IL-23R). Найсильніший генетичний зв'язок із ХК демонструє IL-23R разом із NOD2, що вказує на той факт, що IL-23R регулює передачу сигналів у пацієнтів із ЗЗК [13].

Клітини Th17, які вивільняють IL-17, є сильним прозапальним фактором при ЗЗК. У дослідженні пацієнтів із ЗЗК експресія IL-17 і рівні mRNA IL-17A та IL-17F були вищими у слизовій оболонці та сироватці пацієнтів із ЗЗК, ніж у здорових контрольних осіб [14]. У пацієнтів із ХК рівень IL-17 був вищий, ніж у пацієнтів із ВК [3, 5]. Нещодавно було виявлено, що різні цитокіни, пов'язані з Th17, підвищуються як у пацієнтів із ВК, так і у пацієнтів з ХК порівняно зі здоровими суб'єктами, але вони були вищими у пацієнтів із ВК. Було також встановлено, що тяжкість ВК корелює з експресією IL-17 у мононуклеарних клітинах периферичної крові [14].

Усе зазначене вказує на необхідність розробки нових методів діагностики та прогнозування перебігу захворювань. У зв'язку з цим актуальним є вивчення рівня цитокінів залежно від активності запалення кишечника та тяжкості перебігу ЗЗК.

Мета роботи: визначити рівень експресії інтерлейкіну-17, інтерлейкіну-23 та їх відмінності у хворих на ВК і ХК.

Матеріали та методи дослідження

Проведено імунологічне обстеження 80 хворих на ЗЗК, які перебували на лікуванні у відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Усі хворі були розподілені на дві групи: I група — 63 хворі на ВК та II група — 17 хворих на ХК. Крім того, хворі на ВК та ХК були поділені на підгрупи залежно від тяжкості перебігу: ВК середнього ступеня тяжкості — 47 пацієнтів, 16 пацієнтів — тяжкого перебігу; ХК середнього ступеня тяжкості — 13 пацієнтів, 4 пацієнти — тяжкого ступеня. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб. Тяжкість ВК визначали за індексом Мейо, для визначення ступеня тяжкості ХК використовували індекс Беста (CDAI).

Дослідження було проведено у період із січня 2023 по грудень 2024 р. та здійснювалося у три етапи (рис. 1). На першому етапі було проведено аналіз літературних даних, поставлено мету та завдання, сформовано вибірку та визначено інструменти, методи та межі дослідження. Під час другого етапу було проведено визначення рівня інтерлейкіну-17 та інтерлейкіну-23 у сироватці крові. На останньому, третьому етапі роботи проведено аналіз отриманих даних, підбито підсумки, сформульовано висновки.

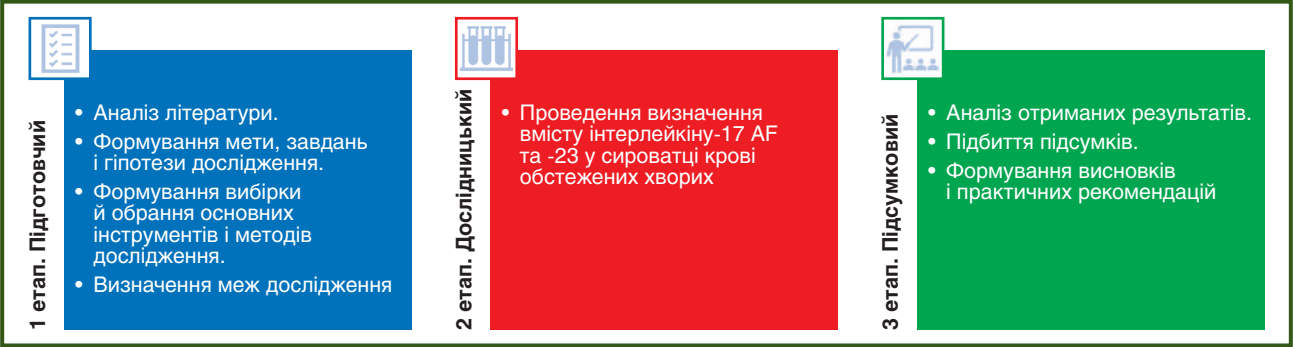


Рисунок 1 — Етапи наукового дослідження

Робота була проведена із дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людини, суб'єктами яких є люди. Дослідження схвалено Комітетом з питань біомедичної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Рівень ІЛ-17 та ІЛ-23 у сироватці крові визначали імуноферментним методом (ІФА). Дослідження проводили відповідно до інструкцій для кожного тест-набору. У роботі використовували набори реактивів фірми TECAN IBL International GmbH (Німеччина). ІФА виконували за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 303 Plus (США), на якому проводили вимірювання оптичної щільності при довжині хвилі 450 і 630 нм.

Усі вихідні дані, отримані при виконанні роботи, з метою оптимізації математичної обробки вводилися у базу даних, побудовану за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0. Для статистичного аналізу даних використовували дескриптивну статистику: Ме — медіана та Q1 — нижній кuartиль, Q3 — верхній кuartиль, порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричного методу (t-критерію Стюдента) за нормального розподілу даних ознак, що виражені в інтервальній шкалі. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілення перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Манна — Уїтні). Різниця середніх значень показників вважалася вірогідною при $p < 0,05$. Кореляційний аналіз виконували за Спірменом із розрахунком коефіцієнта кореляції (r) та рівня статистичної значущості його (p).

Результати дослідження

Аналіз отриманих даних показав, що у хворих на 33К рівень прозапальних цитокінів ІЛ-17 та ІЛ-23 був вірогідно вищим за їх рівень у контрольній групі в 11,7 раза ($p < 0,05$) і в 7,9 раза ($p < 0,05$) відповідно (табл. 1). Концентрація ІЛ-17 у хворих на ВК та ХК була вірогідно вищою в 11,4 раза ($p < 0,05$) і в 17,6 раза ($p < 0,05$) відповідно порівняно з контрольною групою. Необхідно відзначити, що медіана його вмісту вища в 1,5 раза ($p < 0,05$) у групі хворих на ХК порівняно із групою хворих на ВК. Медіана рівня ІЛ-23 у хворих на ВК (у 8,1 раза, $p < 0,05$) і ХК (у 7,5 раза, $p < 0,05$) вірогідно підвищена порівняно із групою контролю, але вірогідно не відрізнялася між нозологіями.

Нами проведено дослідження показників цитокінового статусу залежно від тяжкості ВК та ХК.

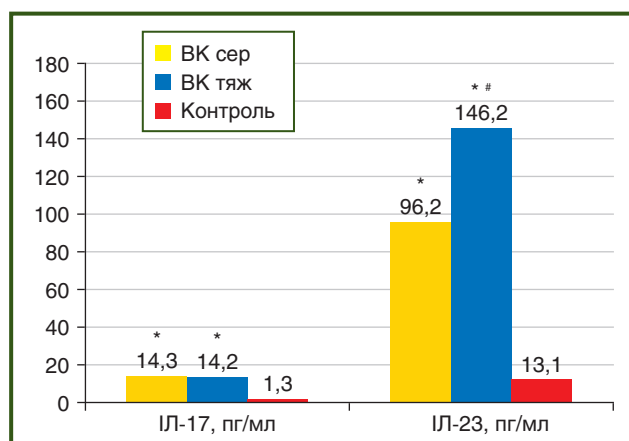
Рівень ІЛ-17 був вірогідно вищий у хворих середнього та тяжкого ступеня перебігу ВК (в 11,4 раза, $p < 0,05$) порівняно із його рівнем у групі контролю (рис. 2). Вірогідних розбіжностей вмісту ІЛ-17 між групами хворих на ВК з різним ступенем тяжкості не виявлено. Медіана рівня ІЛ-23 була вірогідно вищою у хворих на ВК середнього ступеня (у 7,4 раза, $p < 0,05$) та у хворих на ВК тяжкого ступеня (в 11,2 раза, $p < 0,05$) порівняно із медіаною його рівня у групі контролю. Крім того, у хворих на ВК тяжкого ступеня концентрація ІЛ-23 була вищою в 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно із його рівнем у хворих на ВК середнього ступеня. Це підтверджується встановленими кореляційними зв'язками рівня ІЛ-23 з індексом ендоскопічної активності ($r = 0,347$; $p = 0,005$), з індексом Мейо ($r = 0,295$; $p = 0,020$). Крім того, вміст ІЛ-23 залежав від віку пацієнтів ($r = -0,280$; $p = 0,026$).

Аналіз рівня цитокінів у хворих на ХК представлено на рис. 3. Як видно, вміст ІЛ-17 був у 9,9 раза ($p < 0,05$) і в 9,0 ($p < 0,05$) раза вище у пацієнтів із середнім і тяжким ступенем перебігу ХК відповідно без вірогідної різниці від ступеня тяжкості.

Таблиця 1 — Показники цитокінового статусу у хворих на 33К, Ме (Q1; Q3)

Показники	33К (n = 80)	ВК (n = 63)	ХК (n = 17)	Контрольна група (n = 10)
ІЛ-17, пг/мл	14,65 (10,4; 19,0)*	14,3 (10,3; 16,4)*	22,0 (12,6; 24,6)*, **	1,25 (0; 2,12)
ІЛ-23, пг/мл	103,35 (64,0; 152,4)*	105,7 (64,8; 154,2)*	98,7 (60,95; 124,95)*	13,1 (12,1; 14,3)

Примітки: * — $p < 0,05$, вірогідність відмінностей порівняно із контрольною групою; ** — $p < 0,05$, вірогідність відмінностей між групами хворих із ВК та ХК.



Примітки: * — $p < 0,05$, вірогідність відмінностей порівняно із контрольною групою; # — $p < 0,05$, вірогідність відмінностей між середнім і тяжким ступенем перебігу.

Рисунок 2 — Показники рівня цитокінів залежно від тяжкості перебігу ВК

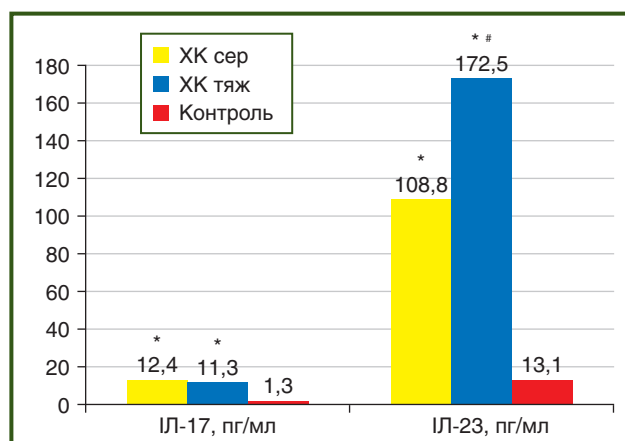
У групи хворих із тяжким перебігом ХК рівень ІЛ-23 був в 1,6 раза ($p < 0,05$) вищим, ніж у групи хворих із середнім ступенем перебігу ХК. Його рівень мав кореляційний зв'язок зі ступенем кровоточивості ($r = 0,356$; $p = 0,049$).

Обговорення

ЗЗК є групою хронічних системних запальних станів з ураженням шлунково-кишкового тракту, які включають ВК і ХК. Актуальність проблеми ЗЗК зумовлена тим, що розширення знань про етіопатогенез, морфологію та клінічні прояви ЗЗК із появою детальної фенотипової підкласифікації перетворилося на складний міждисциплінарний процес [15, 16]. Складнощі у виявленні патології та встановленні точного діагнозу зумовлені також схожістю клінічної картини ЗЗК, відсутністю специфічних лабораторних критеріїв для диференціації між ВК і ХК, зокрема відсутністю чітких діагностичних стандартів [17, 18]. Рецидивуючий перебіг ЗЗК, необхідність проведення тривалої, а частіше пожиттєвої дорогої терапії, розвиток загрозливих для життя станів, несприятливий медико-соціальний прогноз підтверджують важливість дослідження проблем ЗЗК. Хронізація процесу, ураження великого відсотка осіб працездатного віку і потреба у значних матеріальних витратах як із боку пацієнта, так і з боку держави свідчать про велику соціальну значущість досліджень [17, 19, 20].

Дослідження Tindemans і Fu показали значну роль Th-клітин у патогенезі ЗЗК. Th1-клітини впливають на тяжкість кишкового запалення, особливо у випадку ХК, а клітини Th2 беруть активну участь у патогенезі ВК [9, 10].

Родан зі співавторами довели, що ІЛ-17 є потужним медіатором запальних реакцій у різних тканинах, ІЛ-17 посилює прозапальні відповіді, індуковані ІЛ-1 β і TNF- α [12]. Пацієнти із запаленою слизовою оболонкою кишечника мають підвищену активність ІЛ-22 та осі ІЛ-17A/ІЛ-23 як при ХК, так і при ВК, що було доведено у дослідженнях Moschen і співавторів [3].



Примітки: * — $p < 0,05$, вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою; # — $p < 0,05$, вірогідність відмінностей порівняно із групою з середнім ступенем перебігу ХК.

Рисунок 3 — Показники рівня цитокінів залежно від тяжкості перебігу ХК

У працях Lee було встановлено, що різні цитокіни, пов'язані з Th17, підвищуються як у пацієнтів із ВК, так і у пацієнтів із ХК порівняно зі здоровими суб'єктами, але вони були вищими у пацієнтів із ВК, також виявлено, що тяжкість ВК корелює з експресією ІЛ-17 [14].

Результати нашої роботи збігаються з даними інших досліджень і вказують на роль ІЛ-17 та ІЛ-23 у патогенезі ЗЗК, що може зумовлювати вплив цих інтерлейкінів на подальший розвиток захворювання. Нами встановлено, що у хворих на ЗЗК рівень прозапальних цитокінів ІЛ-17 та ІЛ-23 був вірогідно вищим за їх рівень у контрольній групі. Звертає на себе увагу той факт, що медіана вмісту ІЛ-17 була вищою в 1,5 раза у групі хворих на ХК порівняно із ВК ($p < 0,05$). Отже, для хворих на ЗЗК характерний підвищений рівень прозапальних цитокінів (ІЛ-17 та ІЛ-23) у сироватці, що приводить до надмірної активації макрофагів, підтримки запального процесу та прогресування хвороби.

На відміну від авторів наведених досліджень, ми встановили, що рівень ІЛ-23 залежав від ступеня тяжкості при обох патологіях ($p < 0,05$). Результати нашої роботи дають підстави вважати, що використання рівнів ІЛ-17 у сироватці крові у пацієнтів із ЗЗК може бути корисним для диференційної діагностики між ВК та ХК, а ІЛ-23 — перспективним клінічним маркером визначення ступеня тяжкості хвороби.

Висновки

1. Рівень цитокінів мав значні відмінності залежно від нозології. Медіана рівня ІЛ-17 була вищою в 1,5 раза ($p < 0,05$) у групі хворих на ХК порівняно із ВК. Рівень ІЛ-23 мав тенденцію до збільшення у хворих на ВК порівняно з ХК.

2. Рівень ІЛ-23 залежав від ступеня тяжкості при обох патологіях ($p < 0,05$), що підтверджується встановленими кореляційними зв'язками між рівнем ІЛ-23 та ендоскопічним індексом активності ($r = 0,347$; $p = 0,005$) та індексом Мейо ($r = 0,295$; $p = 0,020$) при ВК.

3. Кількісне визначення рівнів IL-17 у сироватці крові у пацієнтів із ЗЗК може бути додатковим критерієм диференційної діагностики між ВК та ХК, а IL-23 — перспективним клінічним маркером визначення ступеня тяжкості хвороби.

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

Інформація про фінансування. Робота виконується в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити особливості структурних змін стінки товстої кишки у хворих з запальними захворюваннями кишечника та розробити критерії діагностики з урахуванням факторів, пов'язаних з наслідками воєнних дій» (номер держреєстрації 0123U100349).

Внесок авторів. Степанов Ю.М. — концепція дослідження; Стойкевич М.В. — дизайн дослідження, оформлення статті; Татарчук О.М. — проведення імунологічних досліджень, редагування статті; Тарасова Т.С. — аналіз літературних джерел, оформлення статті.

Список літератури

1. Дорофеев А.Е. та ін. Влияние базисной терапии на состав кишечной микрофлоры у пациентов с неспецифическим язвенным колитом. *Гастроэнтерология*. 2020;54,2:76-80.
2. Ashton JJ, Beattie RM. Inflammatory bowel disease: recent developments. *Archives of disease in childhood*. 2023;109(5):370-376. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-325668>.
3. Yan Q et al. Novel immune cross-talk between inflammatory bowel disease and IgA nephropathy. *Renal failure*. 2024;46(1):2337288. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2024.2337288>.
4. Bruner LP, White AM, & Proksell S. Inflammatory Bowel Disease. *Primary care*. 2023;50(3):411-427. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2023.03.009>.
5. Bharti S, Bharti M. The Business of T Cell Subsets and Cytokines in the Immunopathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*. 2022;14(7):e27290. doi: 10.7759/cureus.27290.
6. Chen J, et al. Multi-omic insight into the molecular networks of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *EBioMedicine*. 2024;99:104934. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104934>.
7. Rieder F, et al. Fibrosis in IBD: from pathogenesis to therapeutic targets. *Gut*. 2024;73(5):854-866. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-329963>
8. Souza RF, et al. Study of tumor necrosis factor receptor in the inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*. 2023;29(18):2733-2746. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i18.2733>.
9. Tindemans I, Joosse ME, Samsom JN. Dissecting the Heterogeneity in T-Cell Mediated Inflammation in IBD. *Cells*. 2020;2;9(1):110. doi: 10.3390/cells9010110.
10. Fu SH et al. Interplay between cytokine circuitry and transcriptional regulation shaping helper T cell pathogenicity and plasticity in inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci*. 2020;11;21(9):3379. doi: 10.3390/ijms21093379.
11. Kumar M et al. Predictive biomarkers for anti-TNF alpha therapy in IBD patients. *Journal of translational medicine*. 2024;22(1):284. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05058-1>.
12. Padoan A, Musso G, Contran N, Basso D. Inflammation, auto-inflammation and autoimmunity in inflammatory bowel diseases. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(7):5534-5557. doi: 10.3390/cimb45070350.
13. Verstockt B et al. IL-12 and IL-23 pathway inhibition in inflammatory bowel disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*. 2023;20(7):433-446. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00768-1>.
14. Lee SH, Kwon JE, Cho ML. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2018;16(1):26-42. doi: 10.5217/ir.2018.16.1.26.
15. Fabián O, Kamaradová K. Morphology of inflammatory bowel diseases (IBD). *Morfologie zánětlivých střevních onemocnění (IBD)*. *Ceskoslovenska Patologie*. 2022;58(1):27-37.
16. D'Alessio S et al. Revisiting fibrosis in inflammatory bowel disease: the gut thickens. *Nature reviews. Gastroenterology & Hepatology*. 2022;19(3):169-184. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00543-0>.
17. Dmochowska N, Wardill HR, Hughes PA. Advances in Imaging Specific Mediators of Inflammatory Bowel Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(9):2471. doi: 10.3390/ijms19092471.
18. Şimşek HD et al. Comparing the type and severity of inflammatory bowel disease in relation to IgG4 immunohistochemical staining. *Acta gastro-enterologica Belgica*. 2016;79(2):216-221.
19. Guan QA. Comprehensive review and update on pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Journal of Immunology Research*. 2019;7247238:1-16. doi: 10.1155/2019/7247238.
20. Nakase H. Treatment of inflammatory bowel disease from the immunological perspective. *Immunological Medicine*. 2020;43(2):79-86. doi: 10.1080/25785826.2020.1751934.

Отримано/Received 06.02.2025

Рецензовано/Revised 13.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 20.02.2025

Information about authors

Yuriy Stepanov, Corresponding Member of NAMSU, MD, DSc, PhD, Professor, Director of the Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6721-2468>

Maryna Stoikeych, PhD in Medicine, Head of the Scientific Department of Intestinal Diseases, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: stoykevich.marina@gmail.com; phone: +380 (98) 502-31-78; <https://orcid.org/0000-0002-6111-7267>

Oksana Tatarchuk, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Research Sector, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: om_tat@ukr.net; phone: +380 (50) 936-33-42; <https://orcid.org/0000-0002-0672-972X>

Tetyana Tarasova, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Department of Intestinal Diseases, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: ts.tarasova81@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6444-6253>

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 being carried out within the framework of the research project "To study the features of structural changes in the colon wall in patients with inflammatory bowel diseases and develop diagnostic criteria taking into account factors related to the consequences of military actions" (state registration number 0123U100349).

Authors' contribution. Stepanov Y.M. — concept of the study; Stoikeych M.V. — study design, drafting of the article; Tatarchuk O.M. — immunological studies, editing of the article; Tarasova T.S. — analysis of literature sources, drafting of the article.

Yu.M. Stepanov, M.V. Stoikevych, O.M. Tatarchuk, T.S. Tarasova
Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine

Features of interleukin-17 and interleukin-23 expression in patients with inflammatory bowel diseases

Abstract. Background. Inflammatory bowel disease (IBD) is a serious medical and social problem, which leads to a significant interest in the study of etiology, pathogenesis, development of diagnostic and therapeutic complexes. There is growing evidence that interleukin (IL) 17 and IL-23 are potent mediators of inflammatory reactions in various tissues, including the intestine. In this regard, it is important to study cytokine levels depending on the activity of intestinal inflammation and the severity of IBD. The aim of the study was to determine the features of interleukins 17 and 23 expression in patients with inflammatory bowel disease.

Materials and methods. We examined 80 patients with IBD (63 with ulcerative colitis (UC) and 17 with Crohn's disease (CD)) who were divided according to the severity of the course. The control group consisted of 10 healthy individuals. Serum levels of IL-17 and IL-23 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using a Stat Fax 303 Plus analyzer (USA). Reagent kits from TECAN IBL International GmbH (Germany) were used in the study. **Results.** The concentration of IL-17 in patients with UC and CD was significantly higher, by 11.4 ($p < 0.05$) and 17.6 times ($p < 0.05$), respectively, compared to the control group. Its median level was 1.5 times higher ($p < 0.05$) in the group with CD than in patients with UC. There was a significant increase in the median level of IL-23 in participants with UC (8.1-fold, $p < 0.05$) and CD (7.5-fold, $p < 0.05$) compared to controls, but it did not differ significantly between nosologies. The level of IL-17 was signifi-

cantly higher in patients with moderate and severe UC than in the control group. No significant differences in IL-17 levels were found between patients with varying severity of UC. The median level of IL-23 was significantly higher in patients with moderate (7.4-fold, $p < 0.05$) and severe UC (11.2-fold, $p < 0.05$) compared to controls. In severe UC, the concentration of IL-23 was 1.5 times higher ($p < 0.05$) than in moderate UC. Correlations were found between IL-23 levels and the endoscopic activity index ($r = +0.347$; $p = 0.005$) and Mayo index ($r = +0.295$; $p = 0.020$). The content of IL-17 was 9.9 ($p < 0.05$) and 9.0 times ($p < 0.05$) higher in patients with moderate and severe CD, respectively, without a significant difference depending on severity. In the group with severe CD, the level of IL-23 was 1.6 times ($p < 0.05$) higher than in patients with moderate CD. **Conclusions.** The median level of IL-17 was 1.5 times higher ($p < 0.05$) in the group with CD compared to UC patients. The content of IL-23 tended to increase in UC compared to CD. The level of IL-23 depended on the severity of both pathologies ($p < 0.05$), which is confirmed by the established correlations between the level of IL-23 and the endoscopic activity index ($r = +0.347$; $p = 0.005$) and the Mayo index ($r = +0.295$; $p = 0.020$) in UC. Quantification of serum IL-17 levels in patients with IBD may be a useful additional criterion for the differential diagnosis between UC and CD, and IL-23 may be a promising clinical marker for determining the severity of the disease.

Keywords: ulcerative colitis; Crohn's disease, IL-17; IL-23

Мінімальна печінкова енцефалопатія: чому важливо своєчасно встановити діагноз?

27 лютого — 1 березня 2025 року у місті Яремче відбувся масштабний Міжнародний медичний форум «Гастроентерологічна патологія у внутрішній медицині». Ця важлива подія пройшла за підтримки Національної академії медичних наук України, Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Української гастроентерологічної асоціації, громадської організації «Українська асоціація медичної освіти».

З доповіддю «Мінімальна печінкова енцефалопатія: чому важливо своєчасно встановити діагноз?» виступив доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник (Полтава).

Діагностування мінімальної печінкової енцефалопатії дуже важливе, оскільки дозволяє запобігти ускладненням, які виникають у процесі прогресування хронічних захворювань печінки.

У 2022 році J.V. Lazarus et al. у журналі *Hepatology* були опубліковані консенсусні заяви та рекомендації щодо лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). В огляді відмічалось, що в період з 1990 по 2017 рік кількість смертей від цирозу печінки (ЦП) зросла з 899 000 до 1,32 млн, кількість років життя з поправкою на інвалідність — з 30,5 до 41,4 млн. Кількість поширених випадків компенсованого ЦП, спричиненого НАЖХП, зросла більш ніж у 2 рази, а декомпенсованого — у 3 рази. На думку експертів, з розширенням заходів профілактики та лікування гепатитів В і С очікується, що неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) незабаром витіснить їх як провідну причину ЦП.

НАЖХП може прогресувати в стеатоз, стеатогепатит (НАСГ) або цироз печінки. У таких пацієнтів унаслідок порушення детоксикаційної функції печінки може виникати печінкова енцефалопатія (ПЕ). ПЕ характеризується широким спектром неспецифічних неврологічних і психіатричних проявів, які можуть бути явними або прихованими. Латентний перебіг ПЕ можливий при різному ступені ураження печінки (неалкогольної жирової хвороби печінки, стеатогепатиті чи цирозі печінки) та навіть на початкових стадіях хронічної хвороби печінки (ХХП). Для прихованого перебігу ПЕ характерний розвиток низки неврологічних змін та субклінічних симптомів, які включають зміни особистості пацієнта, проблеми з пам'яттю та сном, зниження концентрації уваги та здатності до швидкої обробки інформації, що негативно впливає на якість життя пацієнта та його повсякденну діяльність. Прихована ПЕ може прогресувати до явної з розвитком таких клінічних симптомів, як

млявість, дезорієнтація, астериксис та кома, що негативно впливає на виживаність пацієнтів з ХХП.

Симптоми ПЕ залежать від ступеня її вираженості, для їх опису використовують класифікацію West-Haven. Так, при першій стадії ПЕ свідомість та поведінка пацієнта не змінені, проте при виконанні специфічних нейропсихологічних тестів відзначається подовження часу, необхідного для їх виконання. У міру прогресування захворювання вираженість симптомів може збільшуватися та супроводжуватися розвитком порушення свідомості, аж до печінкової коми. У половини пацієнтів з мінімальною ПЕ вона прогресує в маніфестну протягом 6 місяців (Yen C.L., Liaw Y.F., 1990). При цьому прогноз виживання значно знижується після першого епізоду ПЕ: через 1 рік — приблизно 42 % виживання, через 2 роки — 27 %, через 3 роки — 23 % (Bustamante J. et al., 1999; Bohra A. et al., 2020). Тобто ПЕ має тенденцію до стрімкого прогресування з розвитком коми, при якій ризик смерті пацієнтів є надзвичайно високим та становить > 80 % (Schuppan D., Afdhal N.H., 2008; Bajaj et al., 2008).

Мінімальна печінкова енцефалопатія (МПЕ) — найлегша форма ПЕ, яка характеризується незначним нейрокогнітивним дефіцитом без виражених клінічних симптомів. При МПЕ страждає увага, швидкість обробки інформації, рухова активність, пам'ять, координація, але при рутинному неврологічному обстеженні ці відхилення не виявляються.

Тому діагностика МПЕ повинна включати психометричні тести, які у 70–80 % випадків демонструють збільшення часу їх виконання; електроенцефалографію — уповільнення α -, β та θ -ритму, дослідження потенціалів головного мозку — зниження їх амплітуди, магнітно-резонансну спектроскопію — підвищення сигналу T1, зниження міоїнозиту, збільшення глутаміну; визначення концентрації аміаку в артеріальній крові — підвищення аміаку в сироватці крові.

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), при маніфестній ПЕ в анамнезі з покращенням функції печінки та харчового статусу,

коли провокуючі фактори перебували під контролем, можливість припинення терапії слід розглядати в індивідуальному порядку. Не рекомендується рутинне застосування добавок із цинком. За наявності ознак або підозри на наявність вітамінної/мікроелементної недостатності необхідно проводити корекцію останніх. Не слід обмежувати споживання білка у пацієнтів з цирозом та ПЕ.

При рецидивуючій/персистуючій ПЕ можливо розглянути заміну тваринного білка рослинним та молочним за умови, що загальне споживання білка не порушується та добре переноситься пацієнтом.

При прихованій ПЕ необхідно розглянути можливість лікування з метою диференційної діагностики та запобігання розвитку явної ПЕ.

Італійська асоціація з вивчення печінки (2018) для емпіричного лікування рекомендує лактулозу та рифаксимін. Для пацієнтів із субоптимальною реакцією на ці препарати слід розглянути додаткову терапію — амінокислоти з розгалуженими боковими ланцюгами, пробіотики, L-орнітин-L-аспартат (LOLA), несечовинні поглиначі азоту, альбумін. Внутрішньовенне введення LOLA можна застосовувати як додатковий метод лікування пацієнтів, які не відповідають на традиційну терапію.

У французьких рекомендаціях (2023) пропонують лікування прихованої та явної ПЕ починати з профілактики провокуючих факторів — гіпонатріємії та застосування інгібіторів протонної помпи. Для лікування і профілактики прихованої й явної ПЕ та їх рецидивів призначаються дисахариди, що не всмоктуються (лактулоза), та рифаксимін.

Мексиканські рекомендації (2023) для лікування ПЕ пропонують лактулозу.

Також у цих рекомендаціях визначається, що при явній ПЕ як монотерапія або як додаткове лікування до лактулози та рифаксими́ну може призначатися LOLA (I-A). Для первинної та вторинної профілактики маніфестної ПЕ за наявності високого ризику також використовують LOLA (I-A). LOLA також рекомендують при мінімальній ПЕ як альтернативу лактулозі та рифаксими́ну (I-A).

У патогенезі ПЕ при ЦП важлива роль належить порто-системному шунтуванню крові, яке в поєднанні зі зниженою метаболічною активністю гепатоцитів призводить до розвитку гіперамоніємії. Джерелами амонію є дезамінування біогенних амінів, пуринових основ, амідів амінокислот та розпад піримідинових основ. Небезпека амонію полягає в тому, що він викликає патологічні зміни в зірчастих клітинах печінки, порушує внутрішньоклітинну гемодинаміку, збільшує портальну гіпертензію, посилює формування фіброзу печінки і є мішенню для лікування ХЗП.

Для лактулози та рифаксими́ну спрямована на зниження продукції амонію в кишечнику. Іншим шляхом активації виведення амонію з печінки є застосування L-орнітину-L-аспартату (оригінального препарату Гепа-Мерц®) — стабільної комбінації природних амінокислот у співвідношенні 1 : 1. При пероральному введенні LOLA легко всмоктується з тонкої кишки шляхом активного транспорту та метаболізується. Це забезпечує знешкодження амонію шляхом синтезу сечовини та глутаміну. L-орнітин засвоюється мітохондріями перипортальних гепатоцитів та є активатором першого ферменту циклу сечовини — карбамоїлфосфатсинтетази, що у поєднанні з

N-ацетилглутаміновою кислотою забезпечує перетворення амонію в наступній низці послідовних реакцій, які забезпечують процес синтезу сечовини. L-аспартат забезпечує процес знешкодження амонію через активацію синтезу глутаміну в перивенозних гепатоцитах і головному мозку.

Крім того, застосування L-орнітину-L-аспартату запобігає виникненню саркопенії при ЦП. Завдяки LOLA знижується рівень аміаку, поліпшується синтез та функціонування білка м'язів. Також використання LOLA поліпшує результати трансплантації печінки у пацієнтів з ЦП, забезпечує зменшення ПЕ, гепатопротекцію.

LOLA поліпшує внутрішньопечінковий кровотік. Поліпшення функції ендотелію відбувається завдяки орнітину та аспартату, які є попередниками аргініну в циклі Кребса. Зниження рівня амонію в крові сприяє дезактивації зірчастих клітин печінки та зменшує їх контрактильність, збільшує активність eNOS, впливаючи на внутрішньопечінковий кровотік. Поліпшення енергетичних процесів (синтез АТФ і білка, регенерація гепатоцитів) призводить до відновлення функції гепатоцитів.

У дослідженні Chen et al. (2005) було виявлено, що внутрішньовенне застосування LOLA (Гепа-Мерц®) сприяє швидкому зниженню печінкових ферментів у пацієнтів з ЦП та ПЕ. У клінічному випробуванні S.S. Sidhu et al. (2018) показано, що застосування LOLA ефективно зменшує рівень амонію в крові вже з перших днів внутрішньовенних інфузій.

A. Jain et al. (2022) проводили оцінку ефективності внутрішньовенного введення LOLA у пацієнтів із ЦП та ПЕ III–IV ступеня. У групі, яка отримувала LOLA, лактулозу та рифаксимін, виявили більш значне зменшення вираженості ПЕ, скорочення періоду до одужання та зниження рівня 28-денної смертності порівняно з хворими, яким призначали плацебо, лактулозу та рифаксимін. У подвійному сліпому РКД при невідкладному лікуванні тяжкої ПЕ у групі хворих, які отримували LOLA, відзначали більш виражене зниження рівня амонію в плазмі крові, інтерлейкіну-6 і фактора некрозу пухлини α , ніж в осіб, яким призначали плацебо. Виживаність пацієнтів, які отримували LOLA, обрахована за методикою Каплана — Мейєра, була на 44 % вищою, ніж у хворих, яким призначали плацебо.

У метааналізі R.F. Butterworth et al. (2019) показано, що застосування LOLA у пацієнтів із ЦП та ПЕ супроводжувалося більш вираженим поліпшенням когнітивного стану та зниженням рівня амонію у крові порівняно з плацебо. В іншому метааналізі доведено, що використання LOLA було більш ефективним у зниженні ризику розвитку явної ПЕ.

Таким чином, амоній відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні клінічних проявів ПЕ, які у більшості випадків є прихованими, що призводить до пізнього звернення пацієнтів по медичну допомогу та прогресування захворювання. Тому відповідно до даних досліджень оригінальний LOLA Гепа-Мерц® знижує вираженість гіперамоніємії, та ефективний у пацієнтів як із латентною, так і з вираженою ПЕ.

Підготувала **Тетяна Чистик**
UA-HEME-PUB-032025-158 ■



*“Аксімед”
завжди
попереду!*

НА БАЗІ КЛІНІКИ “АКСІМЕД” ФУНКЦІОНУЄ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



ЛІКУВАННЯ
ХРАПУ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

ESBULARDI
ЕСБУЛАРДІ™

**ЖИВІ
САХАРОМІЦЕТИ
БУЛАРДІ
ПОСИЛЕНІ
ЦИНКОМ**



СКЛАД:

1 капсула містить:

- Сахароміцети буларді **Lynside® Pro SCB** (**Saccharomyces boulardii CNCM I-3799**) – 250 мг
- Цинк (у формі цинку глюконату) – 10 мг



S.boulardii + цинк – комбінація рекомендована ВООЗ та ВГО при діарей будь-якої етіології¹.

¹ <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/acute-diarrhea/acute-diarrhea-english>

Дієтична добавка. Не є лікарським засобом. Без ГМО.

Інформація про дієтичну добавку Есбуларді™ призначена виключно для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих конференціях, симпозиумах та семінарах медичної тематики. Розповсюдження цієї інформації будь-якими способами для невизначеного кола осіб заборонено. Перед призначенням необхідно ознайомитись з листом-вкладенням упаковки Есбуларді™.



Можливості ерадикації *Helicobacter pylori* та профілактика антибіотикоасоційованих діарей у сучасних умовах

27 лютого — 1 березня 2025 року у місті Яремче відбувся масштабний Міжнародний медичний форум «Гастроентерологічна патологія у внутрішній медицині». Ця важлива подія пройшла за підтримки Національної академії медичних наук України, Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Української гастроентерологічної асоціації, громадської організації «Українська асоціація медичної освіти».

Незважаючи на успіхи сучасної медицини, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) продовжує залишатися серйозною проблемою системи охорони здоров'я у всьому світі, спричиняючи значну захворюваність та смертність унаслідок виразкової хвороби та раку шлунка. Основними факторами, що знижують ефективність антихелікобактерної терапії на сучасному етапі, є зростаюча резистентність *H. pylori* до антибактеріальних засобів, нерациональне використання препаратів і некоректне їх призначення, а також виникнення побічних ефектів.

У рамках цього заходу розглядалися актуальні питання діагностики та лікування захворювань органів травлення: запальних і функціональних захворювань кишечника, дивертикулярної хвороби у пацієнтів з ожирінням, кислотозалежних захворювань, функціональної диспепсії, постінфекційного синдрому подразненого кишечника, хронічної діареї у дітей, ерадикація *H. pylori* та профілактика антибіотикоасоційованих діарей.

З доповіддю «Можливості ерадикації *H. pylori* та профілактика антибіотикоасоційованих діарей в сучасних умовах» виступив доктор медичних наук, професор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика Дорофєєв Андрій Едуардович.

Інфекція *H. pylori* призводить до розвитку багатьох захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а також асоціюється з ураженнями інших органів і систем організму. *H. pylori* пошкоджує слизовий бар'єр шлунка, модифікує його проникність та порушує синтез захисного шару слизу. При цьому зміни, індуковані *H. pylori*, можуть тривати і після хелікобактерної інфекції.

Функціональні захворювання ШКТ залишаються великим тягарем для системи охорони здоров'я. В Україні реєструється значна поширеність функціональної диспепсії (ФД) — більше ніж 30–40 %. Така ж невтішна

ситуація в інших країнах світу: у Великобританії — 41 %, у США — 26 %. Припускається, що поширеність ФД набагато більша, що обумовлено гіпердіагностикою лікарів загальної практики, які встановлюють діагноз «хронічний гастрит» замість ФД.

Згідно з Римськими критеріями IV, ФД є окремим ураженням ШКТ. Вона визначається як відчуття болю чи дискомфорту, яке локалізоване у верхньому відділі черевної порожнини. Критеріями ФД є:

- одна або декілька скарг, якщо вони «активні» протягом останніх трьох місяців перебігу захворювання, щонайменше 6 місяців: неприємне відчуття постпрандiального переповнення, швидке перенасичення, епігастральний біль та епігастральна печія;

- брак даних щодо органічної патології, зокрема результатів верхньої ендоскопії, які могли би пояснити генез скарг.

ФД класифікується на три підтипи: постпрандiальний дистрес-синдром (PDS), синдром епігастрального болю (EPS) та змішаний синдром (Overlap). Постпрандiальний дистрес-синдром характеризується диспептичними симптомами, що виникають після прийому їжі, як-от відчуття переповнення та раннє насичення, і зустрічається у 48 % пацієнтів з ФД. Синдром епігастрального болю спостерігається у 17 % пацієнтів, супроводжується печінням або болем у шлунку, які не завжди виникають після їжі. У 35 % пацієнтів спостерігаються симптоми, подібні до PDS та EPS.

У дослідженні А.Е. Дорофєєва (2015) виявлено, що характерними для ФД є зміни акомодациї та висцеральної гіперчутливості, а також висока інфікованість *H. pylori*.

В обсерваційному дослідженні, що мало мультицентровий, мультиплікативний, крос-секційний характер і тривало з 2016 по 2022 рік, був проведений аналіз ендоскопічних даних та 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 у 5801 з 5903 хворих. 102 пацієнтам не було проведено ендоскопічне дослідження у зв'язку з їх відмовою. Середній вік пацієнтів становив $50,5 \pm 15,6$ року, жінок було 3188 (54,0 %), чоловіків — 2715 (46,0 %). Наявність інфекції *H. pylori* оцінювали за допомогою C13-уреазного дихального тесту, який проводився за стандартною методикою до початку лікування.

Результати дослідження продемонстрували, що серед пацієнтів з органічною патологією шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК) в українській популяції домінують хворі з хронічним гастритом — 52,8 %, з високою інфікованістю *H. pylori*, що більшість пацієнтів потребує проведення ерадикаційної терапії. Серед пацієнтів, що мали ФД ($n = 2962$), інфікованість *H. pylori* становила 51,5 %.

Відомо, що основним методом лікування *H. pylori*-асоційованих захворювань є ерадикаційна антибактеріальна терапія. Однак на сьогодні як у всьому світі, так і в Україні зростає антибіотикорезистентність *H. pylori*. Згідно з європейськими даними (V. De Francesco, 2010) резистентність *H. pylori* до левофлосаксину становить 24,1 %, метронідазолу — 17,0 %, кларитроміцину — 11,1 %. Приблизно такі ж цифри отримані в українській популяції (Палій І.Г., 2022).

Первинна резистентність *H. pylori* обумовлена демографічними процесами в Європі, міграцією населення, безконтрольним прийомом антибактеріальних препаратів, змінами геному *H. pylori*. Вторинна (придбана) резистентність виникає внаслідок неадекватного лікування заниженими дозами препаратів, застосування неповних схем лікування, неадекватної кислотосупресії, недотримання термінів лікування та кратності прийому препаратів й етнічних особливостей пацієнтів.

Для подолання резистентності необхідно проводити дослідження чутливості *H. pylori* до антибіотиків (у регіонах та у кожного хворого). Також потрібне використання нових антибіотиків, адекватне інгібування синтезу соляної кислоти, застосування нових комбінацій препаратів, подовження тривалості антибіотикотерапії, використання препаратів з доведеною ефективністю та призначення пробіотиків. Згідно з Маастрихтським консенсусом V, деякі пробіотики можуть справляти позитивний ефект на ерадикацію *H. pylori*.

Есбуларді® — дієтична добавка, 1 капсула якої містить *Saccharomyces boulardii* Lyside® Pro SCB (*Saccharomyces boulardii* CNCM 1-3799) — 250 мг та цинк (у формі цинку глюконату) — 10,0 мг. Lyside® Pro SCB — спеціальний штам пробіотичних дріжджів *Saccharomyces boulardii*, зокрема CNCM I-3799, розробленого компанією Lesaffre (Франція).

Есбуларді® містить оптимальне дозування живого штаму *Saccharomyces boulardii*. Їх можливо застосовувати одночасно з курсом антимікробної терапії. Додавання цинку до *Saccharomyces boulardii* зменшує тривалість та тяжкість діареї, посилює імунну відповідь, його можна

приймати при непереносимості молока. Саме комбінація *Saccharomyces boulardii* та цинку рекомендована ВООЗ та ВГО.

На відміну від Есбуларді® інші комбінації *Saccharomyces boulardii* з лакто- та/або біфідобактеріями містять ліофілізовані штами сахароміцетів, не приймаються з антибактеріальною терапією, мають недостатнє дозування сахароміцетів (100–125 мг), не містять цинку.

Слід відмітити, що при прийомі антибактеріальної терапії нерідко виникає антибіотикоасоційована діарея (AAD). ААД — це поява не менше ніж трьох епізодів неформованого випорожнення протягом двох або більше послідовних днів на тлі антибіотикотерапії. ААД має значну поширеність, що обумовлено частим призначенням антибактеріальних препаратів. Тільки у 2011 році в США було зареєстровано 453 000 випадків ААД, серед яких 293 000 трапились у лікарнях, а 160 000 — в домашніх умовах. При цьому померли від ААД 29 000 пацієнтів. Витрачено на лікування ААД 4,8 млрд \$.

Відомо, що найчастіше розвиток ААД викликають цефалоспори, амоксицилін, азитроміцин, кліндаміцин, комбінації антибіотиків. Рідше до ААД призводять пеніциліни, еритроміцин та інші макроліди. При прийомі антибіотика умовно-патогенна флора може набути своїх патогенних властивостей. Частіше ААД викликають *Salmonella*, *Clostridium difficile*, *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Proteus*, ентерококи.

У більшості випадків ААД розвивається гостро і пов'язана з прийомом антибактеріальних препаратів. Під впливом антибіотиків ААД може виникнути в результаті колонізації спороутворюючих бактерій *Clostridium difficile* (CD). CD колонізують кишечник при пригніченні нормальної мікрофлори та продукують два токсини — ентеротоксин (токсин А) та цитотоксин (токсин В), які обумовлюють розвиток псевдомембранозного коліту (ПМК).

Тактика лікування ААД включає відмову від антибіотика, який спричинив антибіотикоасоційовану діарею, виявлення чутливості антибіотика до цієї бактерії, призначення дієти, симптоматичної терапії та *Saccharomyces boulardii*.

Saccharomyces boulardii ефективно усувають симптоми діареї різної етіології, виводять токсини і продукти розпаду хвороботворних бактерій. *S. boulardii* живуть і розмножуються при незвично високій температурі — 37 °С, що відповідає температурному режиму в порожнині кишечника, і мають дуже високу життєздатність. Їм властива генетично детермінована антибіотикорезистентність. Також *S. boulardii* не пригнічують ріст іншої корисної мікрофлори кишечника, не колонізують кишечник — через 2–5 днів після припинення прийому препарати виводяться з організму.

S. boulardii чинить антимікробну дію проти патогенної мікрофлори: *Clostridium difficile*, *Clostridium pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida krusei*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Vibrio cholerae*, *Entamoeba histolytica*, *Lamblia* — та ан-

тивірусну дію проти *Enterovirus*, *Rotavirus*. Крім того, *S. boulardii* здійснюють антитоксичну дію, яка зумовлена виробленням протеаз, що розщеплюють токсин та діють на рецептор ентероцита, з яким зв'язується токсин (особливо цитотоксин А *Clostridium difficile*). Вони мають антисекреторну дію, яка забезпечується шляхом зниження утворення цАМФ в ентероцитах; трофічну дію (сприяють вивільненню сперміну і спермідину); імуномодуючу дію шляхом підсилення неспецифічного імунного захисту внаслідок підвищення продукції IgA та секреторних компонентів інших імуноглобулінів; ферментативну дію, активність якої зумовлена підвищенням активності дисахаридаз тонкого кишечника (лактази, сахарази, мальтази).

Ефективність та безпека *S. boulardii* доведені у багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях, проведених серед дорослої та дитячої популяції з ААД.

При виникненні псевдомембранозного коліту схема лікування повинна включати ванкоміцин або фідаксоміцин. Ванкоміцин призначається по 125 мг чотири рази на день перорально протягом 10 днів, фідаксоміцин — 200 мг двічі на день протягом 10 днів (рекомендація: сильна; якість доказів: висока). Метронідазол призначається в дозі 500 мг 3 рази на добу протягом 10 днів. Його використовують тільки при першому епізоді ПМК, епізоді легкого ПМК та при обмеженому доступі до ванкоміцину та фідаксоміцину.

Найбільш ефективна та безпечна схема лікування другого або наступних рецидивів ПМК — це призначення ванкоміцину перорально у пульсовому режимі: 125 мг усередину 4 рази на день протягом 10–14 днів, потім двічі на день — тиждень, один раз — тиждень, один раз у два або три дні — від 2 до 8 тижнів. Інша схема лікування ПМК передбачає стандартний курс ванкоміцину по 125 мг перорально 4 рази на день, з наступним призначенням рифаксиміну перорально тричі на день протягом 20 днів.

Лікування ФД, згідно з Римськими критеріями IV, повинно включати інгібітори протонної помпи. Рационально їх призначення з прокінетиком та пробіотиком (*Saccharomyces boulardii*).

Таким чином, серед українських пацієнтів з органічними ураженнями шлунка та ДПК переважають хворі з хронічним гастритом з високою інфікованістю *H. pylori*, що у більшості випадків потребує проведення ерадикаційної антихелікобактерної терапії. Проблема ерадикації *H. pylori* є формування його резистентності. Одним із методів її подолання є застосування пробіотиків, які містять *Saccharomyces boulardii*.

У хворих, що приймають антибіотики, одним із тяжких побічних ефектів може бути виникнення ААД. Для її профілактики під час використання антибактеріальних препаратів доцільно призначати Есбуларді® — ефективну комбінацію *S. boulardii* та цинку.

Заслужений діяч науки і техніки України, професор, доктор медичних наук Шадрин Олег Геннадійович, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», виступив з доповіддю «Хронічна діарея у дітей: підходи до діагностики та лікування».

За визначенням ВООЗ, діарея — це пронос рідкий або водянистий 3 рази на день або частіше, ніж зазвичай для конкретної особи.

Хронічною діареєю більшість європейських гастроентерологічних товариств називають діарею тривалістю більше ніж 2 тижні. На відміну від них Північноамериканське товариство інфекційних захворювань вважає, що хронічний перебіг діареї відповідає терміну від 30 днів.

При хронічній діареї виникає порушення засвоєння основних поживних речовин, що призводить до гіпотрофії, трофічних змін шкірних покривів і придатків, полігіповітамінозу, остеопорозу, зниженню резистентності організму та полігландулярної недостатності (WHO-2019). Вважається, що нормальна маса випорожнень не повинна перевищувати 10 г/кг маси тіла у дітей раннього віку та 200 г/добу у дорослих. У клінічній практиці для оцінки випорожнень використовують Бристольську шкалу, згідно з якою діарея відповідає 5, 6 та 7-му типу калу.

Згідно з повідомленнями ВООЗ, поширеність хронічної діареї у світі становить від 3 до 20 %, в Європі — 7–14 %. При цьому діарейні захворювання були відповідальними за 13,2 % смертей у дітей, половина яких сталася в результаті хронічного перебігу діареї. Є повідомлення про переважання хронічної діареї у віці від 1 до 6 років. Серед основних причин її виникнення домінують лямбліоз — 40 %, алергічна ентеропатія — 35 %, порушення всмоктування вуглеводів та фруктози — 21 %, лактози — 5 %, сахарази і мальтози — 1,6 %. До хронічної діареї також належать: целиакія — 14,5 %, запальні захворювання кишечника — 1,6 %, екзокринна недостатність підшлункової залози — 1,6 %.

За іншими даними (Азія), причинами хронічної діареї в дитячому віці є гострі кишкові інфекції — 42 %, лактазна недостатність — 29 %, шлунково-кишкова форма харчової алергії — 16 %, целиакія — 6 %. Значно рідше її викликають запальні захворювання кишечника: виразковий коліт — 2,6 % та хвороба Крона — 0,6 %.

В Україні, за даними відділення проблем харчування та соматичних захворювань дітей раннього віку ДУ «ІПАГ НАМН України», основними причинами хронічної діареї є постінфекційний ентероколіт — 42 %, лактазна недостатність — 28,7 % та алергічний ентероколіт — 16,2 %.

Згідно з класифікацією хронічної діареї у дітей виділяють: інфекційну, алергічну, вроджену діарею та синдром короткої кишки.

Поширеність хронічної інфекційної діареї у дитинстві варіює залежно від географічних та клінічних умов. У країнах з низьким рівнем доходу у 12–35 % дітей гостра діарея набуває тривалого перебігу, а 5–7 % випадків тривають більше за 14 днів. У Сполучених Штатах Америки 8 % дітей, які отримують доступ до амбулаторної допомоги при рідких/водянистих випорожненнях, відповідають визначенню хронічної інфекційної діареї. Один із 10 дітей, які звертаються до дитячого гастроентерологічного центру з приводу хронічної діареї в Європі, продемонстрував інфекційне походження, хоча рутинні мікробіологічні дослідження не мали чутливості до виявлення інфекції у цій популяції.

Після перенесеного гастроентериту можливо виникнення мальабсорбції, основними синдромами якої є інтоксикаційний, дискінетичний, диспептичний та абдомінальний. Для інтоксикаційного синдрому характерні температурні реакції, в'ялість або збудженість, зниження апетиту, відсутність прибавки ваги, порушення сну, бліді шкірні покриви, збільшення розмірів печінки й селезінки. Дискінетичний синдром проявляється збільшенням частоти дефекації. При диспептичному синдромі виникають кишкові колькі, метеоризм, зригування, блювання, змінення частоти, характеру, кольору випорожнень, патологічні вклучення. Абдомінальний синдром проявляється скаргами на періодичний або постійний біль у животі.

Патогенез захворювання тісно пов'язаний із порушенням мікробіоценозу кишечника. Він супроводжується проявами мальабсорбції та мальдигестії. При цьому переважають ураження дистальних відділів кишечника.

Персистуюча вірусна діарея або діарея після введення ротавірусної вакцини може бути першою ознакою первинного імунodefіциту або пов'язана з аутоімунними ентеропатіями (імунодисрегуляторна поліендокринопатія, ентеропатія, пов'язана з Х-хромосомою).

Хронічна діарея може виникати при харчовій алергії. За патогенетичними принципами (залежно від типу імунних реакцій) Європейська академія алергології та клінічної імунології (ЕААІ, 2014) класифікує її таким чином:

1. ІgE-опосередкована реакція: оральний алергічний синдром:

- оральний алергічний синдром, для якого характерним є свербіж, легкий набряк, обмежений ротовою порожниною;

- негайна гастроінтестинальна гіперчутливість, яка клінічно проявляється нудотою, блюванням, абдомінальним болем, викликаним прийомом харчових білків.

2. Змішана ІgE-опосередкована та клітинна реакція:

- еозинофільна гастроінтестинальна патологія, симптоматика якої залежить від рівня ураження ШКТ, що залучений у процес, та ступеня еозинофільного запалення.

3. ІgE-незалежна реакція, опосередкована клітинними реакціями:

- ентероколітичний синдром, індукований харчовими білками, супроводжується блюванням, діареєю, затримкою фізичного розвитку, в'ялістю (при хронічному перебігу);

- проктит та проктоколіт, індукований харчовими білками, із симптоматикою слизу та крові у калі.

Вроджена діарея та ентеропатії (VDE) є моногенними захворюваннями. Їх можна умовно розділити на генетичні варіанти, які безпосередньо впливають на епітелій кишечника, або варіанти, що впливають на імунну систему. Дуже рання поява симптомів підвищує ймовірність VDE. При інфекційних та імунних станах зазвичай спостерігається безсимптомний постнатальний період принаймні за кілька тижнів до появи очевидних клінічних симптомів.

Незважаючи на те, що алгоритм клінічної діагностики забезпечує основу для оцінки та визначення пріоритетів тестування, у багатьох випадках, коли є підозра на діагноз VDE, а специфічна етіологія не встановлена

або потребує підтвердження, цілеспрямоване генетичне тестування (секвенування Сенгера) або повне секвенування екзому може виявити генетичну причину та забезпечити відповідне раннє лікування.

Оцінка водянистої діареї при нормальному годуванні повинна включати тест «без перорального годування» («нічого через рот») протягом принаймні 24 годин з оцінкою калу та електролітів. Значне поліпшення діарейного випорожнення після припинення ентерального харчування вказує на аліментарну діарею. При контрольованому годуванні без вуглеводів або на основі фруктози значне поліпшення поряд з більш низьким рівнем рН випорожнень і підвищеним умістом редуруючих речовин з вуглеводною формулою свідчить про мальабсорбцію вуглеводів.

Виявлення специфічної аномалії засвоєння вуглеводів може бути пов'язане з певними дієтичними проблемами для моносахаридів (глюкоза і фруктоза) та дисахаридів (сахароза, лактоза, мальтоза). Вона має оцінюватися за зміною об'єму калу та/або водневим дихальним тестом. Аналіз активності дисахаридази проти лактози, сахарози, мальтози і палатинози, проведений за допомогою біопсії з проксимальних відділів тонкої кишки, може бути корисним для діагностики дефекту дисахаридази. Однак ці ферментні аналізи часто є ненадійними через поганий забір проб або в умовах запалення/атрофії ворсинок через вторинний дефіцит дисахаридази.

Якщо не має чітких ознак селективної мальабсорбції вуглеводів, діагностичну оцінку слід починати з езофагогастродуоденоскопії та фібросигмоїдоскопії з біопсією для гістологічного аналізу.

Крім того, слід оцінити жирову і криваву діарею. Еластаза калу є основним первинним тестом, оскільки вона може допомогти відрізнити стани, що виникають внаслідок недостатності підшлункової залози, та стани, спричинені порушенням всмоктування кишкового жиру, хоча фекальна еластаза часто може бути хибно низькою через діарею з великим об'ємом калу. Наявність жирових ентероцитів у гістологічних зрізах поряд з ліпідними аномаліями в сироватці крові може вказувати на порушення транспорту і метаболізму жирів, затримку хіломікронів, абеталіпопротеїнемію (синдром Бассена — Корнцвейга). Недостатність підшлункової залози підтверджується відповіддю симптомів діареї на замісну ферментативну терапію.

Наявність крові в калі передбачає тяжкий коліт. Подальше обстеження повинно включати аналіз маркерів запалення в калі та ендоскопію. Наявність запальних змін у гістологічних зрізах має прискорити подальше дослідження ранніх запальних захворювань кишечника, аутоімунної ентеропатії або первинного імунodefіциту у дітей раннього віку.

Обстеження пацієнтів з хронічною діареєю повинно включати:

- збір анамнезу (зокрема, алергологічного), включно з відомостями про кількість і характер споживання рідини на добу;

- фізикальне обстеження з оцінкою нутритивного статусу;

- дослідження калу (рН, лейкоцити, жири, яйця гельмінтів, найпростіші);
- посів калу;
- дослідження калу на токсини *Clostridium difficile*;
- дослідження крові (загальноклінічний аналіз крові, ШОЕ, електроліти, азот, сечовина, креатинін);
- дослідження поту на хлориди, аналіз крові на ТТГ;
- визначення жиру в калі, який зібраний протягом 72 годин;
- визначення електролітів у калі, його осмолярності;
- визначення вмісту водню в повітрі, що видихається.

Також проводять ендоскопічне дослідження, яке включає біопсію тонкої кишки; колоноскопію та ректороманоскопію з біопсією; іригоскопію, рентгенографію живота після прийому барію всередину.

Хронічна діарея — це тривале захворювання, яке потребує багаторічного лікування, на що слід одразу налаштовувати пацієнтів. Незалежно від пошкоджувального фактора спрацьовують однотипні ланки патогенезу:

- постійне пошкодження слизової оболонки з боку специфічних агентів та/або подальше інфікування різними мікробними патогенами;
- чинники власного організму, включно з вітаміно-, імунодефіцитом, загальною недостатністю харчування та мікроелементів;
- висока проникність слизової оболонки внаслідок попередніх інфекційних процесів та дефіциту поживних речовин з наступною мальабсорбцією;
- порушення мікробіоти.

Терапія хронічної діареї в кожному конкретному випадку може бути різною. Особливе значення має елімінаційна дієта з виключенням причинно-значущих нутрієнтів і корекція нутритивної недостатності. Корекцію метаболічних порушень виконують за допомогою ентерального та/або парентерального введення білкових гідролізатів, глюкози, електролітів, заліза, вітамінів. Безумовно, ведення таких пацієнтів передбачає застосування ферментів, антидіарейних засобів і препаратів, які нормалізують мікрофлору кишечника.

Есбуларді® — дієтична добавка, що містить потужний «альянс» живих *Saccharomyces boulardii* та цинку. *Saccharomyces boulardii* ефективно усувають симптоми

при синдромі подразненого кишечника, швидко зупиняють діарею, нормалізують мікрофлору кишечника та посилюють імунітет. При цьому вони стійкі до дії шлункового соку та антибіотиків; мають склад та дозування згідно з рекомендаціями ВООЗ та ВГО.

Saccharomyces boulardii мають високу життєздатність, «комфортну» температуру для розмноження — 37 °С, не проникають через кишковий бар'єр, не колонізують кишечник, не пригнічують ріст облігатної мікрофлори кишечника, мають генетично детерміновану антибіотикорезистентність.

Цинк — це мікроелемент, який виконує одну із найважливіших функцій в організмі людини. Він впливає на активність більш ніж 300 ферментів, сприяє згортанню білків і регулює експресію генів. Цинк бере участь у процесах клітинного ділення і росту, впливає на нормальний метаболізм глюкози, має антиоксидантну активність, запобігає окиснювальному пошкодженню клітин, сприяє підтримці щитоподібної залози, утворенню комплексів сполучної тканини з гіалуроновою кислотою, регулюючи проникність шкіри і слизових оболонок, входить до складу фактора росту нервів та низки інших ростових факторів.

Цинк має пряму дію на відновлення слизового бар'єра кишечника, зменшення вираженості та тривалості діареї, сприяє нормальному функціонуванню імунної системи, яка страждає при дисбіозі, рекомендований ВООЗ та ВГО під час діареї.

Таким чином, Есбуларді® справляє антимікробний ефект, демонструє протеолітичну активність, модулює імунну відповідь, відновлює баланс мікрофлори, захищає слизову оболонку кишечника, чинить протизапальну та антиоксидантну дію, регулює водно-електролітний баланс.

S. boulardii швидко усувають симптоми діареї різної етіології, виводять токсини, які виробляються патогенними бактеріями, мають генетично детерміновану антибіотикорезистентність, сприяють зростанню в організмі корисної мікрофлори. Цинк зменшує тривалість та тяжкість діареї, знижує запалення в кишечнику, сприяє регенерації його слизової оболонки, поліпшує засвоєння рідини та електролітів.

Підготувала **Тетяна Чистик** ■

УДК 616.149-008.341.1-007.64-005.1:616.155.194.76-006-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.1.2025.663>

Ягмур В.Б.¹, Завгородня Н.Ю.¹, Меланіч С.Л.¹, Бабій О.М.¹, Ляпичева К.П.^{1,2},
Тарабаров С.О.¹, Кушнір М.Д.^{1,3}, Попок Д.В.¹, Дементій Н.П.¹

¹ ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

² Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова, м. Дніпро, Україна

³ КНП «Міська клінічна лікарня № 4» ДМР, м. Дніпро, Україна

Ускладнений перебіг портальної гіпертензії на тлі первинного мієлофіброзу: клінічний випадок

Резюме. Варикозне розширення вен стравоходу є наслідком портосистемних колатералей, що розвиваються в умовах підвищеного тиску між портальною та нижньою порожнистою венами. Кровотечі з варикозних вен значно погіршують стан пацієнта та становлять ризик для його життя. Зазвичай портальна гіпертензія вважається ускладненням цирозу печінки, але існує невеликий пул пацієнтів із так званими позапечінковими причинами. Другим за частотою після цирозу чинником портальної гіпертензії є тромбоз вен портальної системи. У статті описаний випадок клінічно значущої портальної гіпертензії, ускладненої варикозним розширенням вен стравоходу, що розвинулись у результаті тромбозу ворітної вени після інфекції SARS-CoV-2. При дообстеженні цироз печінки був виключений і подальший клінічний пошук був направлений на виявлення інших чинників тромбофілії. У результаті морфологічного та генетичного обстеження був встановлений діагноз «первинний мієлофіброз». Таким чином, у пацієнтів із тромбозом вен портальної системи, розвитком клінічно значущої портальної гіпертензії після виключення цирозу слід брати до уваги можливість мієлопроліферативного новоутворення.

Ключові слова: портальна гіпертензія; варикозне розширення вен стравоходу; JAK2 мутації; первинний мієлофіброз; мієлопроліферативні захворювання

Вступ

Клінічне значення підвищеного тиску у системі портальної вени полягає у виникненні ускладнень на кшталт портальної енцефалопатії та розвитку колатералей із небезпекою кровотеч [1]. Основними чинниками портальної гіпертензії є підвищення опору кровотоку та збільшення плинності крові через певний об'єм судин за одиницю часу. Крім фіброзу та цирозу печінки, що є причиною утруднення надходження крові з портальної вени на рівні печінкової паренхіми, чинником підвищення тиску може бути механічний блок перед печінкою внаслідок тромбозу портальної, селезінкової або мезентеріальних судин у басейні ворітної вени [2]. У цьому сенсі під час діагностичного пошуку причин портальної гіпертензії треба мати на увазі можливість патології крові, наслідком якої можуть бути як стани тромбофілії з небезпекою виникнення тромбозів, так і збільшення об'єму крові

через значну гіпертрофію органів кровотворної системи [3]. Пандемія COVID-19 призвела до зсуву гемостазу у напрямку гіперкоагуляції навіть у пацієнтів без уродженої схильності до тромбофілії, а у генетично схильних інфекція SARS-CoV-2 часто була тригером розгортання повної клінічної картини патології крові [4].

Пацієнт А., чоловік 29 років, надійшов у клініку ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» зі скаргами на біль та відчуття розпирання у лівому підбер'ї, збільшення живота, виражену слабкість, періодично випорожнення калом чорного кольору. Вважає себе хворим протягом трьох років, відколи після перенесеної інфекції, викликаной вірусом SARS-CoV-2, був діагностований гострий тромбоз ворітної вени та призначена антикоагулянтна терапія. Пацієнт приймав ривароксабан протягом 9 місяців, після чого самостійно припинив прийом препарату.

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Ягмур Вікторія Борисівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, відділ захворювань печінки та підшлункової залози, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: yagmurvictoria@gmail.com

For correspondence: Victoria Yagmur, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Department of Liver and Pancreas Diseases, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Slobzhanskyi ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: yagmurvictoria@gmail.com

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

Фізикальне обстеження: при пальпації живота розміри печінки збільшені, край виступає з-під реберної дуги на 10 см, переважно за рахунок правої частки. Доступна для пальпації частина печінки безболісна, з нерівною поверхнею. Селезінка значно збільшена в розмірах, сягає рівня пупка, болісна при пальпації.

За даними лабораторних обстежень: загальний аналіз крові (16.05.23): Hb 90 г/л, еритроцити 3,5 млн/мкл, лейкоцити 3,5 тис/мкл, тромбоцити 304 тис/мкл, лейкоцитарна формула — без патологічних змін. Коагулограма (16.05.23): протромбін 60 %, протромбіновий час 15,8 с, міжнародне нормалізоване відношення 1,4, активований частковий тромбопластиновий час 42,0 с, фібриноген 2,4 г/л.

Маркери вірусних гепатитів (20.05.23): HBsAg, анти-HCV, антитіла до HBsAg, РНК HCV, ДНК HBV та антитіла до ВІЛ — негативні. Маркери хвороби Вільсона та гемохроматозу (церулоплазмін крові та мідь у добовій сечі, залізо крові, феритин) не виходять за межі норми.

Ультразвукове дослідження (15.05.23). Розміри печінки збільшені: ліва частка — 90 мм, права частка — 189 мм, квадратна частка — 75–54 мм. Контури горбисті, край закруглений, паренхіма дифузно неоднорідна, із чергуванням ділянок підвищеної та зниженої ехогенності, грубозерниста. Визначається дорзальне затухання ехосигналу. Діаметр холедоха 4 мм, не розширений.

Жовчні протоки не розширені. Портальна вена — 16 мм, розширена, візуалізується перипортальний фіброз, максимальна швидкість кровотоку 10 см/с — знижена (RI 0,35), гепатофугальний тип кровотоку. Судини печінки розширені до 8,5 мм, звивисті. Селезінка значно збільшена — розміри 240,5 × 100,7 × 150,5 мм, ехоструктура однорідна, зерниста. V. lienalis має діаметр 10 мм, V. mesenterica superior — 10 мм. Відмічається значний асцит. При проведенні еластометрії печінки середній показник жорсткості після вимірювання у 8 сегментах становив 7,4 кПа (інтерквартильний діапазон 10 %), що відповідає стадії фіброзу F2 за Metavir.

Комп'ютерна томографія (10.09.21): ознаки тромбозу ворітної вени із розвитком множинних колатералей. Масивне ущільнення паравазальної клітковини вздовж мезентеріальних судин, мезентеріальна лімфаденопатія. Асцит. Різко виражена спленомегалія.

Гастродуоденоскопія (29.05.23): при огляді стравоходу починаючи з 20 см визначаються множинні звивисті варикозно розширені вени (ВРВ) до 15 мм, які частково спадаються при інсуфляції та займають до 70 % просвіту (рис. 1). На деяких вариксах визначаються червоні плями. Слизова шлунка та дванадцятипалої кишки без особливостей.

Виконане ендоскопічне лігування ВРВ стравоходу латексними лігатурами (рис. 2).

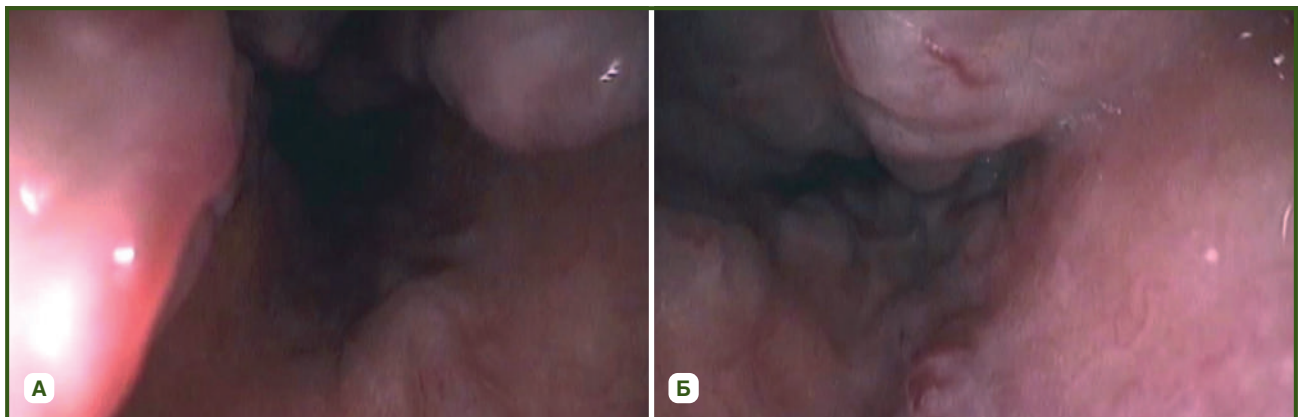


Рисунок 1 — Езофагогастродуоденоскопія: А) ВРВ до 15 мм у нижній третині стравоходу; Б) на вариксах маркери загрози кровотечі (червоні плями)

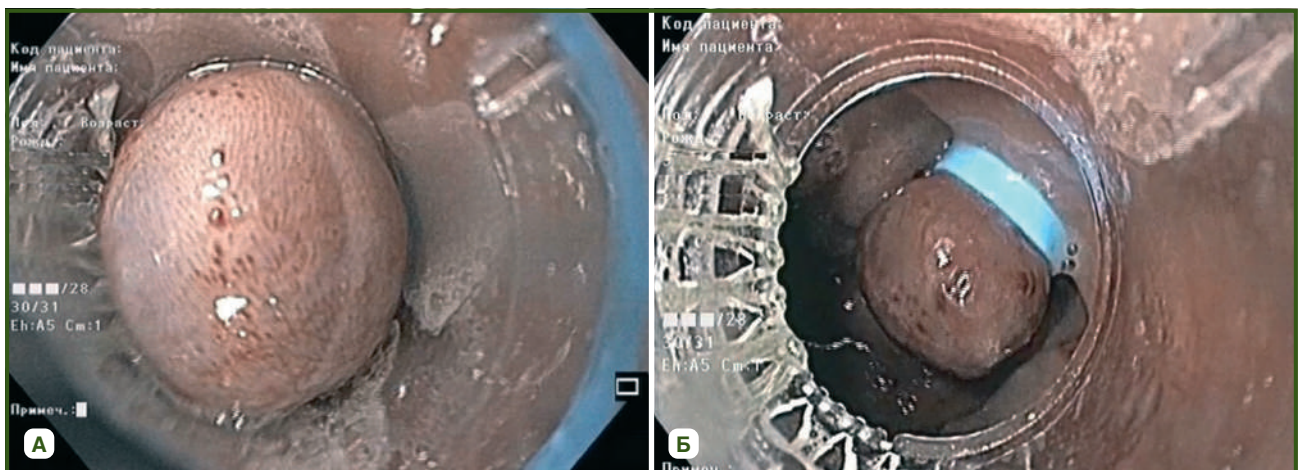


Рисунок 2 — Лігування ВРВ: А) момент накладання лігатури; Б) вигляд лігovanого варикса

При контрольному огляді через 2 місяці визначаються залишкові ВРВ до 4–5 мм, які спадаються при інсуфляції, та плоскі рубці після лігування. Маркери загрози кровотечі не виявляються.

Діагностичний пошук був продовжений для визначення чинника тромбофілії та вираженої спленомегалії. Хворий був направлений на консультацію до гематолога.

Патогістологічне дослідження матеріалу трепан-біопсії кісткового мозку. Патоморфологічний висновок: кістковий мозок гіперклітинний з ознаками ретикулінового фіброзу (*MF-1*), морфологічні зміни відповідають ураженню мієлопроліферативним захворюванням. Висновок: з огляду на клінічні дані найбільш імовірним є хронічний ідіопатичний мієлофіброз (гіперклітинна фаза).

При дослідженні крові на *JAK-2* мутації була виявлена аберация *JAK 2 V617F* (Tier 1) (придатний як маркер прогресування або, можливо, як маркер MRD). Не виявлено абераций у таких генах: *JAK2 Exon 12* і *MPL*. Молекулярно-генетичні зміни вказували на наявність мієлопроліферативної неоплазії.

Таким чином, на підставі лабораторних та інструментальних досліджень був встановлений клінічний діагноз: первинний мієлофіброз (МКХ-10 D 47.1), ускладнений хронічним тромбозом ворітної вени, підпечінковою портальною гіпертензією, варикозно розширеними венами стравоходу; призначена специфічна терапія.

Обговорення

У практиці гастроентеролога варикозне розширення вен стравоходу часто є результатом саме печінкової портальної гіпертензії. Але існує можливість підвищення тиску у портокавальній системі іншого походження.

За даними анамнезу, чинником портальної гіпертензії у досліджуваного пацієнта був тромбоз ворітної вени два роки тому, який за часом збігся із перенесеною коронавірусною хворобою. І хоча тромбоз є ха-

рактерним ускладненням COVID-19 [5], його локалізація була досить нетиповою для цієї патології [6], тому діагностична робота була спрямована на пошук додаткових чинників як тромбофілії, так і портальної гіпертензії. Відсутність маркерів печінкової недостатності та значного фіброзу дозволила виключити цироз. Анемія, значна спленомегалія при нормальному рівні тромбоцитів спонукали до пошуку мієлопроліферативної патології [7].

У результаті додаткового обстеження — дослідження кісткового мозку та молекулярно-генетичне дослідження на мутації мієлопроліферативних новоутворень (МПН) — був встановлений діагноз «первинний мієлофіброз».

Первинний мієлофіброз є однією з чотирьох патологій, що належать до МПН. Залежно від виду клітин, що проліферують, до МПН, крім мієлофіброзу, відносять хронічний мієлолейкоз, есенціальну тромбоцитемію та справжню поліцитемію [8, 9]. Патологія обумовлена гіперактивністю *JAK-STAT* міжклітинних сигнальних шляхів унаслідок мутацій генів *JAK2*, *CALR* або *MPL*. Серед генетичних варіантів відрізняють: 1) «драйвери захворювання», зокрема *JAK2*, *CALR* і *MPL*, які обумовлюють формування певного фенотипу захворювання; 2) «клональні драйвери», як-от *ASXL1*, *SRSF2*, *U2AF1*, що сприяють прогресуванню захворювання та лейкоемічній трансформації. Приблизно в 10 % випадків МПН, які часто називають «потрійними негативними», не вдається ідентифікувати жодну з відомих мутацій гена-драйвера [10].

Місенс-мутація гена *JAK2*, представника сімейства тирозинових Janus-кіназ, розташованого на хромосомі 9p24.1, є однією з основних набутих соматичних мутацій при МПН, що виявляється в 96 % випадків істинної поліцитемії, 55 % випадків есенціальної тромбоцитопенії і 65 % випадків мієлофіброзу, і вважається своєрідним генетичним маркером МПН [11]. Однонуклеотидна заміна гуаніну на тимін в екзоні 14 *JAK2*, яка призводить до заміни валіну на фенілаланін у кодоні 617 амінокислотної послідовності в межах автоінгібіторного домену

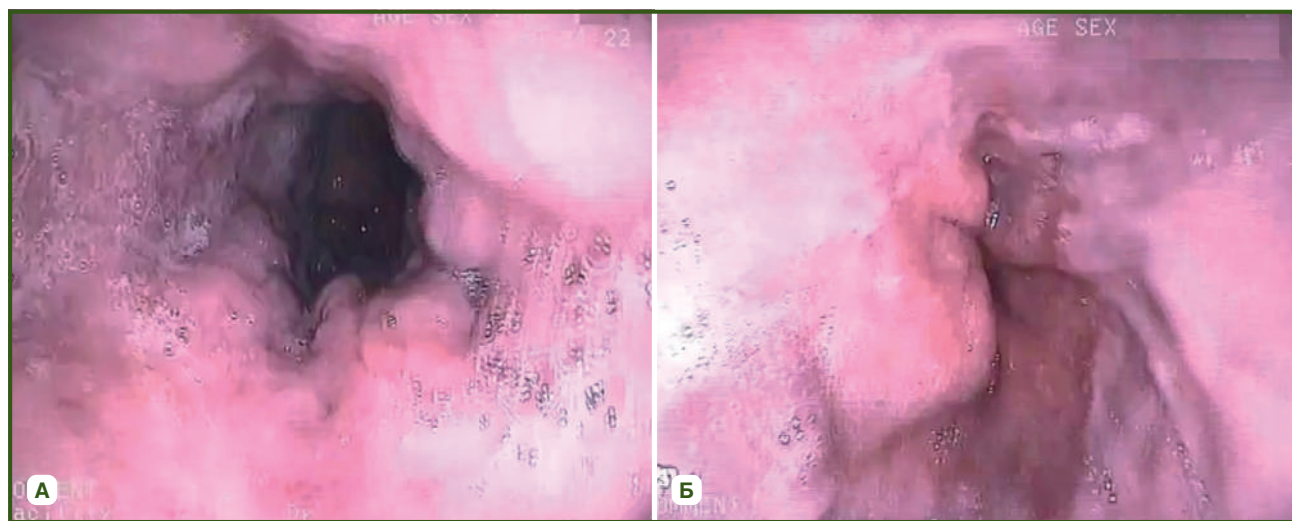


Рисунок 3 — Контрольна езофагогастроуденоскопія: А) залишкові ВРВ I ступеня; Б) плоскі рубці після лігування

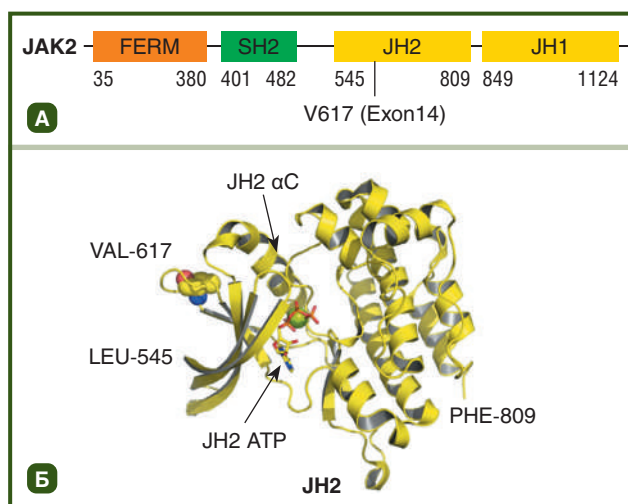


Рисунок 4 — Структура мутованого протеїну JAK2:
А) домenna організація мутованого протеїну JAK2;
Б) конформаційні зміни JH2 (Jak-homology 2) домену мутованого протеїну JAK2 [12, у модифікації]

JH2 (рис. 4А), супроводжується конформаційними змінами домену JH2 (рис. 4Б) та втратою його інгібиторного впливу, що призводить до гіперактивації протеїну JAK2 та асоційованих з ним сигнальних шляхів.

У результаті підвищеної експресії певних прозапальних цитокінів відбувається екстрамедулярне кроуоутворення та надмірне відкладання елементів сполучної тканини — колагену та ретикуліну в органах ретикулоендотеліальної системи. У нашого пацієнта це проявилось значною спленомегалією, що обумовило скарги на виражену важкість та відчуття розпирання у лівому підбер'ї. Крім небезпеки трансформації у лейкоз, мієлопроліферативна патологія характеризується підвищеним ризиком серцевих та цереброваскулярних тромбозів [13–15].

Механізми, що призводять до протромботичного стану при МПН, складні і недостатньо вивчені. Надмірне кроуоутворення, що стимулюється JAK сигнальними шляхами, призводить до збільшення кількості активованих тромбоцитів. Значну роль в активації тромбоцитів відіграють їх мітохондрії. Так, за даними D.M. Ross, H.P.H. Liang із колегами, для тромбоцитів пацієнтів із МПН характерні підвищення кількості мітохондрій та їх гіперчутливість до стимуляції агоністом тромбіну [16]. У тромбоцитах пацієнтів із МПН ідентифіковано 32 гени з клінічно валідованої панелі генів, експресія яких значно відрізняється від експресії у тромбоцитах здорових донорів [17]. Активація JAK2 у клітинах крові призводить не тільки до збільшення кількості клітин, але супроводжується підвищенням в'язкості крові, вивільненням прокоагулянтних речовин, посиленням спонтанної агрегації тромбоцитів та адгезії еритроцитів до ендотелію судин. Більше того, ефекти SNV JAK2V617F не обмежуються лише гемопоетичними клітинами: зокрема, в ендотеліальних клітинах печінки та селезінки спостерігається зростання експресії ендотеліального Р-селектину, що також сприяє розвитку тромбозів [10]. У нашого пацієнта хвороба дебютувала

розвитком тромбозу портальної вени, який був спровокований інфікуванням вірусом SARS-CoV-2.

Окрему роль у клінічній картині та наслідках МПН відіграє можливість відкладання та росту клітин крові не тільки в органах ретикулоендотеліальної системи, але і в незвичних місцях. Так, описані випадки кишкової непрохідності внаслідок відкладання конгломерату мієлопроліферативних клітин у стінці тонкої та товстої кишок [18, 19], розвитку ангіодисплазійної колонопатії, що призводить до масивних кишкових кровотеч [20], легеневої гіпертензії при поширенні клітин у легенях та плеврі [21]. Асцит у даному випадку був обумовлений пресинусоїдальною портальною гіпертензією внаслідок збільшення кровотоку в печінці із надзвичайно збільшеної селезінки. У літературі описані випадки резистентного до діуретиків асциту, що не зменшувався навіть після накладення транс'югулярного портокавального анастомозу. У цієї категорії пацієнтів рідина у черевній порожнині може бути наслідком не тільки збільшення градієнта тиску між портальною та нижньою порожньою веною, але й поширення мієлопроліферативних клітин в очеревину [22]. У дослідженого пацієнта асцит зменшувався після прийому діуретиків із групи антагоністів альдостерону, тому було вирішено не проводити подальшого діагностичного пошуку.

Висновки

Таким чином, у пацієнтів з варикозно розширеними венами стравоходу та відсутністю ознак цирозу печінки слід брати до уваги наявність мієлопроліферативних захворювань, у результаті яких можуть розвинути всі ускладнення портальної гіпертензії.

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

Інформація про фінансування. Робота не отримувала додаткового фінансування.

Внесок авторів. Ягмур В.Б. — ідея та написання статті; Завгородня Н.Ю. — написання статті, огляд літератури; Меланіч С.Л. — дизайн статті, огляд літератури, написання статті; Ляпічева К.П. — генетичне обстеження та лікування пацієнта; Бабій О.М. — спостереження та лікування пацієнта; Тарабаров С.О. — лікування та обстеження пацієнта, написання статті; Кушнір М.Д. — проведення обстеження пацієнта (трепан-біопсія кісткового мозку); Попок Д.В. — огляд літератури; Дементій Н.П. — обстеження пацієнта.

Список літератури

1. *Mechanobiology of portal hypertension* / E. Felli et al. *JHEP Rep.* 2023 Aug 2. Vol. 5, № 11. P. 100869. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100869.
2. *Portal Vein Thrombosis: State-of-the-Art Review* / A. Boccatonda et al. *J Clin Med.* 2024 Mar 6. Vol. 13, № 5. P. 1517. doi: 10.3390/jcm13051517.
3. *Molecular Mechanisms Underlying Vascular Liver Diseases: Focus on Thrombosis* / L. Giuli et al. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 13. Vol. 4, № 16. P. 12754. doi: 10.3390/ijms241612754.

4. Levi M., Iba T. COVID-19 coagulopathy: is it disseminated intravascular coagulation? *Intern Emerg Med.* 2021. Vol. 16, № 2. P. 309–312. doi: 10.1007/s11739-020-02601-y.
5. Hea Sh., Blombäck M., Wallén H. COVID-19: Not a thrombotic disease but a thromboinflammatory disease. *Upsala Journal of Medical Sciences.* 2024. № 129. P. e9863. <http://dx.doi.org/10.48101/ujms.v129.9863>.
6. Thomas M.R., Scully M. Clinical features of thrombosis and bleeding in COVID-19. *Blood.* 2022. Vol. 140, № 3. P. 184–195. doi: 10.1182/blood.2021012247.
7. Characteristics of myeloproliferative neoplasm-associated portal hypertension and endoscopic management of variceal bleeding / X. Huang et al. *Therapeutic Advances in Chronic Disease.* 2022. № 13. P. 1–13. doi: 10.1177/https://doi.org/10.1177/2040622322.
8. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic / J.D. Khoury et al. *Dendritic Neoplasms. Leukemia.* 2022. № 36. P. 1703–1719. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>.
9. The international consensus classification of myeloid neoplasms and acute Leukemias: myeloproliferative neoplasms / J. Thiele et al. *Am. J. Hematol.* 2023. Vol. 98, № 3. P. 544–545. doi: 10.1002/ajh.26821.
10. Exploring the Molecular Aspects of Myeloproliferative Neoplasms Associated with Unusual Site Vein Thrombosis: Review of the Literature and Latest Insights / E. Morsia et al. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024. Vol. 25, № 3. P. 1524. <https://doi.org/10.3390/ijms25031524>.
11. Tashkandi H., Younes I.E. Advances in Molecular Understanding of Polycythemia Vera, Essential Thrombocythemia, and Primary Myelofibrosis: Towards Precision Medicine. *Cancers (Basel).* 2024. Vol. 16, № 9. P. 1679. doi: 10.3390/cancers16091679.
12. Gou P., Zhang W., Giraudier S. Insights into the Potential Mechanisms of JAK2V617F Somatic Mutation Contributing Distinct Phenotypes in Myeloproliferative Neoplasms. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022. Vol. 23, № 3. P. 1013. <https://doi.org/10.3390/ijms23031013>.
13. Inflammation as a cause of acute myocardial infarction in patients with myeloproliferative neoplasm / A. Tirandi et al. *World J. Cardiol.* 2024. Vol. 16, № 2. P. 58–63. doi: 10.4330/wjc.v16.i2.58.
14. Hasselbalch H.C. The role of cytokines in the initiation and progression of myelofibrosis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013. Vol. 24, № 2. P. 133–145. doi: 10.1016/j.cytogfr.2013.01.004.
15. Predictors of thrombosis and bleeding in 1613 myelofibrosis patients from the Spanish Registry of Myelofibrosis / J. Hernandez-Boluda et al. *Br. J. Haematol.* 2022. Vol. 199, № 4. P. 529–538. doi: 10.1111/bjh.18440.
16. Platelets from patients with myeloproliferative neoplasms have increased numbers of mitochondria that are hypersensitive to depolarization by thrombin / D.M. Ross et al. *Sci Rep.* 2023. Vol. 13, № 1. P. 9172. doi: 10.1038/s41598-023-36266-2.
17. Increased bleeding and thrombosis in myeloproliferative neoplasms mediated through altered expression of inherited platelet disorder genes / A. Mitchell et al. *bioRxiv.* 2023. P. 541977 doi: 10.1101/2023.05.23.541977.
18. Jejunal variceal rupture in a patient with myelofibrosis: a case report / T. Wada et al. *Clin. J. Gastroenterol.* 2021. Vol. 14, № 2. P. 542–545. doi: 10.1007/s12328-021-01373-y.
19. Intestinal obstruction caused by extramedullary hematopoiesis and ascites in primary myelofibrosis / X.Q. Wei et al. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, № 33. P. 11921–11926. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11921.
20. Biss T., Hamilton P. Myelofibrosis and angiodysplasia of the colon: another manifestation of portal hypertension and massive splenomegaly? *J. Clin. Pathol.* 2004. Vol. 57, № 9. P. 999–1000. doi: 10.1136/jcp.2003.015479.
21. García-Manero G., Schuster S.J., Patrick H., Martinez J. Pulmonary hypertension in patients with myelofibrosis secondary to myeloproliferative diseases. *Am. J. Hematol.* 1999. Vol. 60, № 2. P. 130–135. doi: 10.1002/(sici)1096-8652(199902)60:2<130::aid-ajh8>3.0.co;2-z.
22. A patient with myelofibrosis complicated by refractory ascites and portal hypertension: to tips or not to tips? A case report with discussion of the mechanism of ascites formation / R. Wiest et al. *Scand. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 39, № 4. P. 389–94. doi: 10.1080/00365520310007521.

Отримано/Received 07.02.2025

Рецензовано/Revised 14.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 21.02.2025

Information about authors

Victoria Yagmur, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Department of Liver and Pancreas Diseases, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: yagmurvictoria@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1738-4624>

Natalia Zavhorodnia, MD, DSc, PhD, Senior Researcher, Head of the Department of Pediatrics Gastroenterology, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: nzavgorodni75@gmail.com; phone: +380 (67) 982-71-70; <http://orcid.org/0000-0001-5821-1351>

Svitlana Melanich, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Department of Liver and Pancreas Diseases, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: svmelanich@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3756-8882>

Oleksandr Babii, MD, DSc, PhD, Chief Researcher, Head of the Digestive Surgery Department, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexbabii7@gmail.com, aleksandr_babii@ukr.net; phone: +380 (67) 902-00-42; <https://orcid.org/0000-0001-7482-684X>

Kateryna Lyapicheva, Hematologist, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine; e-mail: 1798_010@email.dp.ua; Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0000-5708-8873>

Serhiy Tarabarov, PhD in Medicine, Endoscopist, Senior Research Fellow, Department of Mini-Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: mozya@ua.fm; phone: +380 (67) 794-22-99; <https://orcid.org/0000-0002-5298-5433>

Maksym Kushnir, Hematologist, Consultative and Diagnostic Department, Dnipro City Clinical Hospital 4, Dnipro, Ukraine; e-mail: mkl4west@gmail.com; Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0007-8234-1309>

Dmytro Popok, Head of the Department of Liver and Pancreas Diseases, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5152-9893>

Nadiya Dementiy, Sonologist, Department of Mini-Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: ndementiy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6613-2186>

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 did not receive additional funding.

Authors' contribution. Yagmur V.B. — idea and writing of the article; Zavhorodnia N.Y. — article writing, literature review; Melanich S.L. — article design, literature review, article writing; Babii O.M. — observation and treatment of the patient; Lyapicheva K.P. — genetic examination and treatment of the patient; Tarabarov O.S. — treatment and examination of the patient, writing the article; Kushnir M.D. — examination of the patient (trepan bone marrow biopsy); Popok D.V. — literature review; Dementiy N.P. — examination of the patient.

V.B. Yagmur¹, N.Yu. Zavhorodnia¹, S.L. Melanich¹, O.M. Babi¹, K.P. Lyapicheva^{1,2},
S.O. Tarabarov¹, M.D. Kushnir^{1,3}, D.V. Popok¹, N.P. Dementiy¹

¹ Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine

² Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

³ Dnipro City Clinical Hospital 4, Dnipro, Ukraine

Complicated course of portal hypertension on the background of primary myelofibrosis: a clinical case

Abstract. Esophageal varices are a consequence of portosystemic collaterals that develop under conditions of increased pressure between the portal and inferior vena cava. Bleeding from varices significantly worsens the patient's condition and poses a risk to his life. Portal hypertension is usually considered as complication of liver cirrhosis, but there is a small pool of patients with so-called extra-hepatic causes. The second most frequent cause of portal hypertension after cirrhosis is portal vein thrombosis. The article describes a case of clinically significant portal hypertension complicated by esophageal varices, which developed due to portal vein thrombosis

after SARS-CoV-2 infection. During additional examination, liver cirrhosis was ruled out, and further clinical search was aimed at identifying other factors of thrombophilia. As a result of the morphological and genetic examination, a diagnosis of primary myelofibrosis was made. Thus, in patients with portal vein thrombosis, the development of clinically significant portal hypertension, the possibility of a myeloproliferative neoplasm should be considered after exclusion of cirrhosis.

Keywords: portal hypertension; esophageal varices; *JAK2* mutations; primary myelofibrosis; myeloproliferative diseases

Посттрансляційні модифікації гістонів, що асоційовані з розвитком метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. Частина 3. Ацетилювання гістонів

Резюме. На основі аналізу літературних джерел бази даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE автори статті наводять загальні положення стосовно ацетилювання гістонів. Автори акцентують увагу, що саме ацетилювання лізинового залишку є ключовою посттрансляційною модифікацією гістонів епігенетичними механізмами регуляції експресії генів. На сьогодні ідентифіковано не менше ніж 2000 білків людини, які можуть бути модифіковані за залишками лізину за допомогою ацетилювання. Близько 1000 білків у тканині печінки людини піддаються модифікації ацетилюванням лізину. Ацетилювання опосередковується гістоновими ацетилтрансферазами (histone acetyl transferases — HAT/KAT) і зазвичай пов'язане з активною транскрипцією гена через його здатність деконденсувати хроматин. Навпаки, гістонові деацетилази (histone deacetylases — HDAC/KDAC) видаляють ацетильну групу з лізинового залишку гістонів і таким чином відновлюють компактну форму хроматину. Стан ацетилювання таргетних сайтів визначається балансом активності між процесами ацетилювання та деацетилювання N-термінальних регіонів молекул гістонів. Гіперацетилювання гістонів може бути обумовлено як підвищенням активності HAT/KAT, так і зниженням експресії HDAC. Гістонові ацетилтрансферази каталізують перенесення ацетильної групи з ацетил-КоА на епсилон-аміногрупу лізину, нейтралізуючи позитивний заряд лізину та послаблюючи взаємодію між гістонами та молекулою ДНК. Ацетилювання гістонів завжди асоційоване з відкриттям хроматину та активацією транскрипції генів. Автори наголошують, що збільшення представництва ацетилюваних маркерів пов'язане з прогресуванням метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки (МАЖХП). Особливо високий рівень ацетилювання (гіперацетилювання) при розвитку МАЖХП відзначається на сайтах K9, K14 та K18 гістону 3. На сьогодні епігенетичні механізми, що визначають стан ацетилювання гістонів у ділянці певних генів, розглядаються як потенційні мішені для медикаментозного впливу. Вивчення впливу ацетилювання гістонів на морфологічні зміни тканини та розвиток метаболічних розладів є підґрунтям, що дозволить розробити ефективні епігенетичні методи лікування хворих на МАЖХП.

Ключові слова: ожиріння; метаболічно асоційована жирова хвороба печінки; ацетилювання гістонів

Вступ

Метаболічно асоційована жирова хвороба печінки (МАЖХП) характеризується гепатостеатозом з ураженням понад 5 % гепатоцитів, не асоційованим з вживанням алкоголю та за відсутності інших причин захворювання печінки, і супроводжується хоча б одним із трьох зазначених нижче критеріїв: надмірною масою тіла або ожирінням, цукровим діабетом II типу чи порушеннями метаболізму [1–3].

МАЖХП є найчастішим захворюванням печінки, поширеність якого у людській популяції коливається в діапазоні від 20 до майже 40 % [4, 5].

Продемонстровано, що у розвитку МАЖХП надзвичайну роль відіграють епігенетичні механізми регуляції транскрипції генів, зокрема посттранскрипційні модифікації гістонових білків, як-от метилювання та ацетилювання гістонів [6–8].

Ацетилювання опосередковується гістоновими ацетилтрансферазами (histone acetyl transferases — HAT/ KAT) і зазвичай пов’язане з активною транскрипцією гена через його здатність деконденсувати хроматин. Гістонові ацетилтрансферази каталізують перенесення ацетильної групи з ацетил-КоА на епсилон-аміногрупу лізину, нейтралізуючи позитивний заряд лізину та послаблюючи взаємодію між гістонами та молекулою ДНК. Навпаки, гістонові деацетилази (histone deacetylases — HDAC/KDAC) видаляють ацетильну групу з лізинового залишку гістонів і таким чином відновлюють компакту форму хроматину. Ацетилювання гістонів завжди асоційоване з відкриттям хроматину та активацією транскрипції генів [9, 10].

Ацетилювання лізинового залишку є ключовою посттрансляційною модифікацією (ПТМ) гістонів епігенетичними механізмами регуляції експресії генів. Ацетилюванню піддаються як гістонові, так і негістонові білки. На сьогодні ідентифіковано не менше ніж 2000 білків людини, які можуть бути модифіковані за залишками лізину за допомогою ацетилювання [11], і близько 1000 білків у тканині печінки людини піддаються модифікації ацетилюванням лізину [12]. Майже 65 % цих ацетилюваних маркерів асоційовано з протеїнами, які беруть участь у метаболізмі ліпідів, вуглеводів та білків [13–16].

Таким чином, порушення ацетилювання лізинових залишків гістонів безпосередньо пов’язані з ймовірністю виникнення та прогресування стеатозу, запалення та фіброзу печінки у хворих на МАЖХП.

Мета: проаналізувати результати досліджень ролі ацетилювання гістонів у патогенезі стеатозу, запалення та фіброзу печінки у хворих на МАЖХП.

Матеріали та методи

Здійснено аналіз джерел як закордонної, так і вітчизняної наукової літератури за останні десять років за тематикою ацетилювання гістонів при МАЖХП на основі інформаційного пошуку у бібліографічних базах даних: Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE.

Особливості ацетилювання гістонів при МАЖХП

Продемонстровано, що збільшення представництва ацетилюваних маркерів пов’язане з прогресуванням МАЖХП. Дослідження ПТМ гістонів на моделі

МАЖХП, індукованої інгібітором зворотного захоплення серотоніну, показало, що розвиток ураження печінки супроводжується глобальним ацетилюванням гістону H3. Особливо високий рівень ацетилювання (гіперацетилювання) при розвитку МАЖХП відзначається на сайтах K9, K14 та K18 гістону 3 [17]. Гіперацетилювання гістонів може бути обумовлене як підвищенням активності HAT/KAT, так і зниженням експресії HDAC [18, 19]. Так, показано, що деякі HAT (KAT2A/hGCN5, KAT2B/PCAF, KAT3A/dCBP/NEJ, KAT3B/p300, KAT8/MOF) тісно пов’язані з розвитком і прогресуванням фіброзу [20], тоді як експресія генів гістонових деацетилаз HDAC9 і HDAC10 знижена під час трансдиференціювання зірчастих клітин печінки (hepatic stellate cell — HSC). Водночас на ранніх стадіях активації HSC експресія генів HDAC1 і HDAC2 може бути підвищена [21]. Прогресування фіброзу печінки супроводжується підвищенням активності більшості HDAC (HDAC1, HDAC2, HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC8, HDAC9 та HDAC10), тоді як при регресуванні фіброзу печінки спостерігається зниження активності HDAC2, HDAC6, HDAC8 у поєднанні з активацією HDAC11 [22]. Необхідно відзначити, що гіперацетилювання, індуковане акумуляцією ліпідів у гепатоцитах, не обмежується клітинами печінки. Так, у мишей, які отримували дієту з високим вмістом жирів (high-fat diet — HFD), відзначається збільшення активності ацетилювання білків у тканині серця [23].

Характер основних змін стану сайтів ацетилювання гістонів у хворих на МАЖХП наведений у табл. 1.

Модифікації ацетилювання сайту H3K4

Функціональна роль H3K4ac залишається незрозумілою. Показано, що ділянки енхансерів та сайтів старту транскрипції (transcription start sites — TSS), гени збагачені маркерами H3K4ac. Маркери H3K4ac у ділянках TSS та енхансерів позитивно пов’язані з активною транскрипцією матричних (мРНК) й енхансерних РНК (еРНК). Зниження представництва H3K4ac супроводжується зменшенням кількості активних маркерів H3K4me3. Цікаво, що H3K4ac відіграє дублюючу роль щодо H3K27ac у транскрипції еРНК [24–27].

Епігенетичний маркер H3K4ac формується гістон-ацетилтрансферазами KAT2A/hGCN5, KAT3B/p300, підвищення експресії генів яких спостерігається при розвитку стеатозу печінки. Нокаут гена kat3b/p300 у старих мишей дикого типу пригнічує розвиток стеатозу

Таблиця 1 — МАЖХП-асоційовані сигнатури ацетилювання гістонів [6]

ПТМ-сайт	Ефект	Райтер/ластик/інгібітор
H3K9/K14/K18ac	Активация <i>TNFα</i> , <i>CCL2</i> , <i>Pol2</i> та вербування NF-κB	HDAC1
H3K9ac	Активация <i>TNFα</i> і <i>EGFR</i> , MYC і цикліну D1 через збудження зірчастих клітин печінки HSC	—
H3K27ac	Активация <i>AP-1</i> , <i>Col1α1/2</i> , <i>TEAD</i> , <i>IGFBP-3</i> , <i>NF-κB</i> через збудження HSC. Активация <i>TNFα</i> -індукованої транскрипції гена <i>CCL2</i> в <i>LSEC</i>	p300/BRD4
H3K4/K9ac та H4K8/K16/K20ac	Активация <i>FASN</i> , <i>SRE</i> , <i>ChoRE</i> , <i>PPARγ</i> , <i>SREBP-1c</i> , <i>ACLY</i> , <i>GPAT1</i> , <i>DGAT1/2</i>	HAT (p300/CBP)
H4	Репресия гена <i>PPARG</i> під час цирозу/інгібування проліферації HSC та відкладення колагену	HDAC3/HDACi (VPA)

печінки. А трансгенні миші, що експресують домінуючий білок p300, мають менше комплексів C/EBP α / β -p300, і тому у них не розвивається стеатоз печінки. Примітно, що p300-C/EBP α / β -асоційований сигнальний шлях активується в печінці хворих на МАЖХП [28].

Підвищення експресії гена *KAT3B/p300* призводить до посилення активності факторів транскрипції PPAR γ і SREBP1c, які регулюють гени, необхідні для метаболізму ліпідів, як-от аденозинтрифосфат цитратліаза (ATP citrate lyase — *ACLY*) або синтаза жирних кислот (fatty acid synthase — *FASN*). У тканині печінки хворих на ожиріння і МАЖХП спостерігається високий рівень експресії мРНК рецептора PPAR γ , що посилює ліпогенний ефект фактора 1c, який зв'язує регуляторний елемент стеролу (sterol regulatory element binding protein 1c — SREBP1c), що веде до розвитку стеатозу печінки. Гіперактивність комплексу p300/CBP також пов'язана з ацетилюванням фактора ChREBP і стеатозом печінки на мишачій моделі ожиріння [18]. Встановлено, що дієта з високим вмістом глюкози індукує збільшення ацетилювання сайту H3K4 у ділянці енансера генів *FASN*, гліцерин-3-фосфатацилтрансфери 1 (glycerol-3-phosphate acyltransferase 1 — GPAT1), діацилгліцерол ацилтрансфери 1 і 2 (diacylglycerol acyltransferase 1/2 — DGAT1/2) та посилення транскрипції цих генів. Характерно, що це збільшення кількості маркерів

H3K4ac пов'язане зі збільшенням фосфорилювання сайту H3S10 та триметилювання сайту H3K4, а також зі зниженням рівня триметилювання сайтів H3K9 та H4K20. Водночас обмеження споживання глюкози призводить до зниження рівня ацетилювання сайту H3K4, фосфорилювання сайту H3S10, триметилювання сайту H3K4 та підвищення рівня триметилювання сайтів H3K9 та H4K20 в ділянці гена *FASN*. Ці епігенетичні зміни пов'язані з пригніченням транскрипції гена *FASN*. Таким чином, збільшення представництва маркерів H3K4ac сприяє активації експресії гена *FASN* та, як наслідок, розвитку стеатозу печінки (рис. 1) [28, 29].

Вважають, що ацетилювання гістонів є вирішальним механізмом, який регулює транскрипцію гена *FASN* [30].

Ацетилтрансфераза KAT3B/p300, утворюючи комплекс із CREB-зв'язуючим білком (CREB binding protein — CBP), бере участь у розвитку фіброзу печінки. Основним фактором, який індукує розвиток фіброзу печінки, є TGF- β_1 , переважно продукований клітинами Купфера. Активна гомодимерна форма TGF- β_1 , взаємодіючи зі специфічним рецептором TGF- β_2 (TGFR2), який потім рекрутує TGFR1, активує його, що обумовлює фосфорилювання протеїнів родини SMAD: SMAD2 та SMAD3 (SMAD family member 2/3). Потім гетероконкомплекс фосфорилюваних SMAD2/3 утворює комплекс з SMAD4, який транслокується в ядро клітини та індукує експресію цільових генів. Компонент

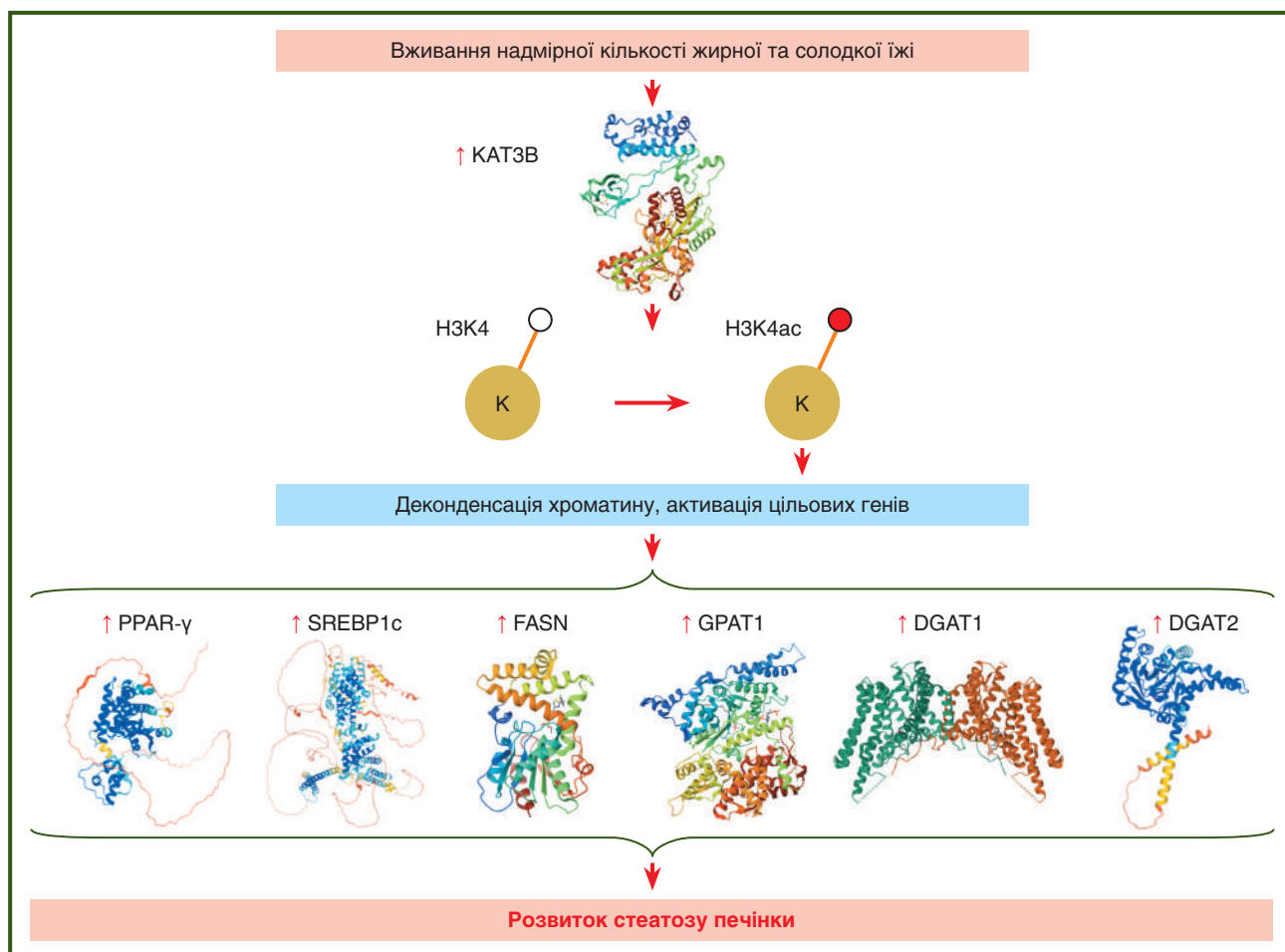


Рисунок 1 — Роль ацетилювання сайту H3K4 у розвитку стеатозу печінки у хворих на МАЖХП

SMAD3 комплексу SMAD2/3/4 безпосередньо пов'язується з промоторами генів, індукуючи транскрипцію генів профібротичних молекул, зокрема α -актин гладком'язових міоцитів (actin alpha 2, smooth muscle — ACTA2/ α -SMA), α -ланцюг 1 колагену I типу (collagen type I alpha 1 chain — COL1A1), тканинний інгібітор металопротеїнази-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1 — TIMP1), які викликають активацію міофібробластів та формують екстрацелюлярний матрикс (extracellular matrix — ECM). Крім того, SMAD3 може індукувати транскрипцію профібротичних мікроРНК (miR) і довгих некодуючих РНК та одночасно інгібувати транскрипцію антифібротичних miR. Функціонування SMAD2/3-асоційованого сигнального каскаду негативно регулюється фактором SMAD7 (рис. 2) [31–34].

Активация SMAD-асоційованого сигнального шляху обумовлює трансформацію HSC у фіброзуючі міофібробластоподібні клітини й посилення експресії генів ACTA2/ α -SMA, COL1A1, TIMP1 та інших компонентів ECM, включаючи колагени III і IV типів, фібрoneктин, ламінін і протеоглікани. Трансдиференційовані міофібробластоподібні клітини відповідають на дію TGF- β_1 значною реакцією продукції: колагенів, TIMP1, TIMP2 та інгібітора активатора плазміногену 1 (plasminogen activator inhibitor 1 — PAI-1), який кодується геном SERPINE1. На відміну від HSC фіброзуючі міофібробластоподібні клітини не експресують фактор транскрипції SMAD7, що інгібує SMAD-асоційований сигнальний шлях, і, цілком ймовірно, саме відсутність SMAD7 є однією з причин надмірних ефектів TGF- β_1 під час прогресування фіброзу печінки при МАЖХП [33, 35, 36].

Показано, що KAT3B/p300, як пряма мішень TGF- β_1 , опосередковує транскрипційну активацію фіброзних генів, включно з *Acta2*, *Coll1a1*, шляхом взаємодії зі SMAD3 у фібробластах [20]. Так, комплекс p300/CBP, взаємодіючи з β -катеніном, SMAD3 та фактором 1 α , який індукується гіпоксією (hypoxia-inducible factor-1alpha — HIF-1 α), викликає експресію профіброгенних генів у HSC [37].

Модифікації ацетилювання сайтів H3K9 та H3K18

Ацетилювання сайтів H3K9 та H3K18 здійснюється за допомогою ацетилтрансфераз KAT2A, KAT2B, KAT3B, KAT6A, KAT12, активність більшості з яких значно посилюється при розвитку МАЖХП. Показано, що HFD призводить до підвищення кількості маркерів H3K9ac у генах, диференціальна експресія яких характерна для МАЖХП. Примітно, що більшість піків представництва маркерів H3K9ac (> 46 %) розташовані у проксимальній ділянці від промоторів диференціально експресованих генів (differentially expressed genes — DEG). Представництво РНК-полімераз II (РНКП II), розташованих у цьому регіоні, високо корелює з маркерами H3K9ac (> 70 % піків, які перекриваються з H3K9ac), що узгоджується з роллю H3K9ac у регуляції транскрипції. Тим не менш значна частина (~ 33 %) піків представництва маркерів H3K9ac розташовується у регіонах тіла генів. Вважають, що внутрішньогенні піки маркерів H3K9ac беруть участь у рекрутуванні факторів

транскрипції. Піки представництва маркерів H3K9ac, які розташовані проксимально від промотора (нижче від TSS), більш високо корелюють з експресією гена, ніж піки, розташовані в тілі гена. Незалежно від розташування маркерів H3K9ac у геномі, піки їх представництва перекриваються з ділянками деконденсованого відкритого хроматину. Маркер H3K9ac, пов'язаний з транскрипційною активністю, бере участь у подовженні транскрипту шляхом контролю паузи-вивільнення РНКП II [38]. Відомо, що ацетилювання лізинового залишку 9 гістону 3 (H3K9ac) є маркером генів, що активно транскрибуються. Наявність маркера H3K9ac необхідна для рекрутування в хроматин комплексу суперелонгації [39, 40].

Продемонстровано, що розвиток МАЖХП супроводжується зниженням рівня продукції протеїну цинкового пальця Snail1, який має здатність зв'язуватись із промотором синтази жирних кислот *FASN*, а потім рекрутувати гістонові деацетилази HDAC1, HDAC2, які деацетилюють сайти H3K9ac та H3K27ac, що пригнічує експресію ліпогенних генів. Надекспресія протеїну Snail1 може запобігти виникненню стеатозу печінки, тоді як інгібування експресії Snail1, що веде до зниження рекрутування HDAC, сприяє розвитку стеатозу печінки [41, 42]. Продемонстровано, що експериментальна МАЖХП, викликана дієтою з високим вмістом сахарози, супроводжується високим рівнем представництва маркерів H3K9ac у SRE-ділянках промотора гена білка 3, що містить домен пататин-подібної фосфоліпази (patatin like phospholipase domain containing 3 — PNPLA3), за рахунок зниження активності експресії гена деацетилази сиртуїну 1 (sirtuin 1 — SIRT1) [43]. У хворих з

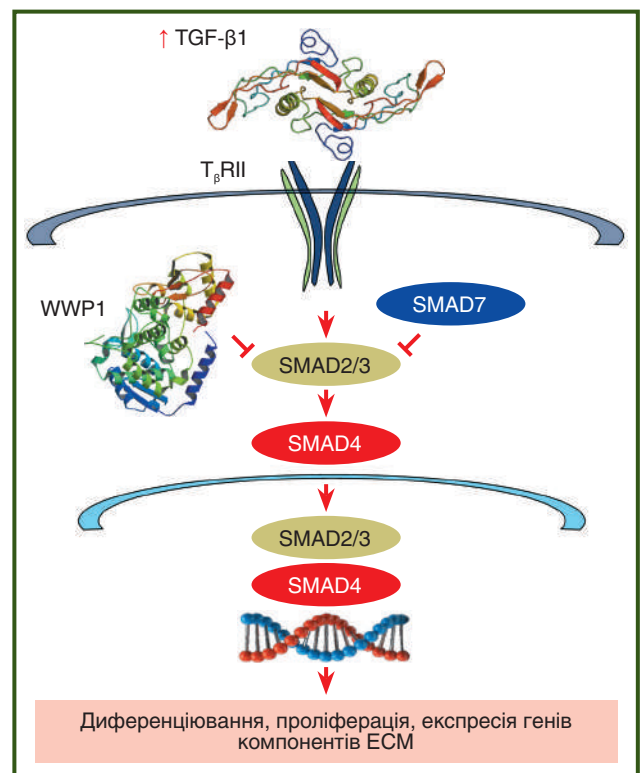


Рисунок 2 — TGF- β_1 /SMAD сигнальний шлях активації HSC [23, модифікація]

МАЖХП реєструється низький рівень активності SIRT1 [44, 45], тоді як SIRT1 сприяє чутливості тканин до інсуліну, зниженню рівня ліпідів у сироватці крові та має протизапальну активність [46–48]. Сайленсинг гена *SIRT1* клітин HepG2 запобігає виникненню гіпоацетилюваного стану сайту H3K9 в ділянці промотора гена *PNPLA3*. Водночас надекспресія гена *SIRT1* супроводжується пригніченням як базальної та SREBP-1с-керованої експресії гена *PNPLA3*, так і взаємодії фактора SREBP1c з геном *PNPLA3* [43, 49]. Дефіцит SIRT3, як і SIRT1, призводить до накопичення ліпідів у гепатоцитах та розвитку стеатозу печінки, індукуючи надекспресію ліпогенних, запальних та фіброгенних генів, за рахунок підвищення рівня ацетилювання гістонів. Зниження активності деацетилази SIRT3, яка регулює мітохондріальне β-окиснення шляхом деацетилювання свого субстрату — довголанцюгової ацил-коензим А дегідрогенази (long-chain acyl-CoA dehydrogenase — LCAD), сприяє прогресуванню МАЖХП (рис. 3) [50, 51].

Цікаво, що прийом їжі з високим вмістом жиру жінками на останніх термінах вагітності підвищує схильність до розвитку стеатогепатиту в їх дітей у дорослому періоді життя. Позначають, що в основі цього феномена лежить зниження рівня SIRT1, яке індукує зміну експресії генів, що беруть участь у патогенезі МАЖХП. Активация ресвератролом експресії гена *Sirt1* супроводжується зниженням рівня ліпогенезу *de novo* і збільшенням β-окиснення ліпідів, а Sirt1-індуковані зміни

експресії генів сприяють зниженню ступеня стеатозу і запалення тканин печінки в експериментальних тварин. Також SIRT1 деацетилює та інгібує активність факторів SREBP1c і ChREBP, які індукують ліпогенні ферменти ацетил-КоА-карбоксилазу 1 (acetyl-CoA carboxylase 1 — ACC1), стеаройл-КоА-десатуразу (stearoyl-CoA desaturase-1 — SCD1), *FASN*, а, крім того, підвищує транскрипцію гена α-рецептора, що активується пероксисомним проліфератором (peroxisome proliferator-activated receptor gamma — PPARα), сприяючи β-окисненню у печінці [43, 52]. Продемонстровано, що у хворих на МАЖХП виникає зниження активності не тільки SIRT1, але й SIRT3, SIRT5 і SIRT6 з подальшою активацією ліпогенних генів, включно з *SREBP1c*, *FASN* та *ACC1* [53].

Збільшення ацетилювання сайтів H3K9 та H3K18 активує експресію генів компонентів ядерного фактора транскрипції каппа В (nuclear factor kappa B — NF-κB), AP-1, генів toll-подібного рецептора (toll like receptor 4 — TLR4), інтерлейкіну-6 (interleukin-6 — IL6), фактора некрозу пухлини α (tumor necrosis factor α — TNFα) і хемокіну моноцитарного хемотрактантного білка 1 (C-C motif ligand 2/monocyte chemoattractant protein 1 — CCL2/MCP-1), сприяючи розвитку запального процесу [23, 53]. На основі результатів свого дослідження Michal Mikula зі співавторами [54] стверджують, що в клітинах печінки мишей, які отримували дієту з HFD, значно збільшується рівень ацетилювання сайтів H3K9 та H3K18 гістонів у ділянці промоторів генів цитокіну

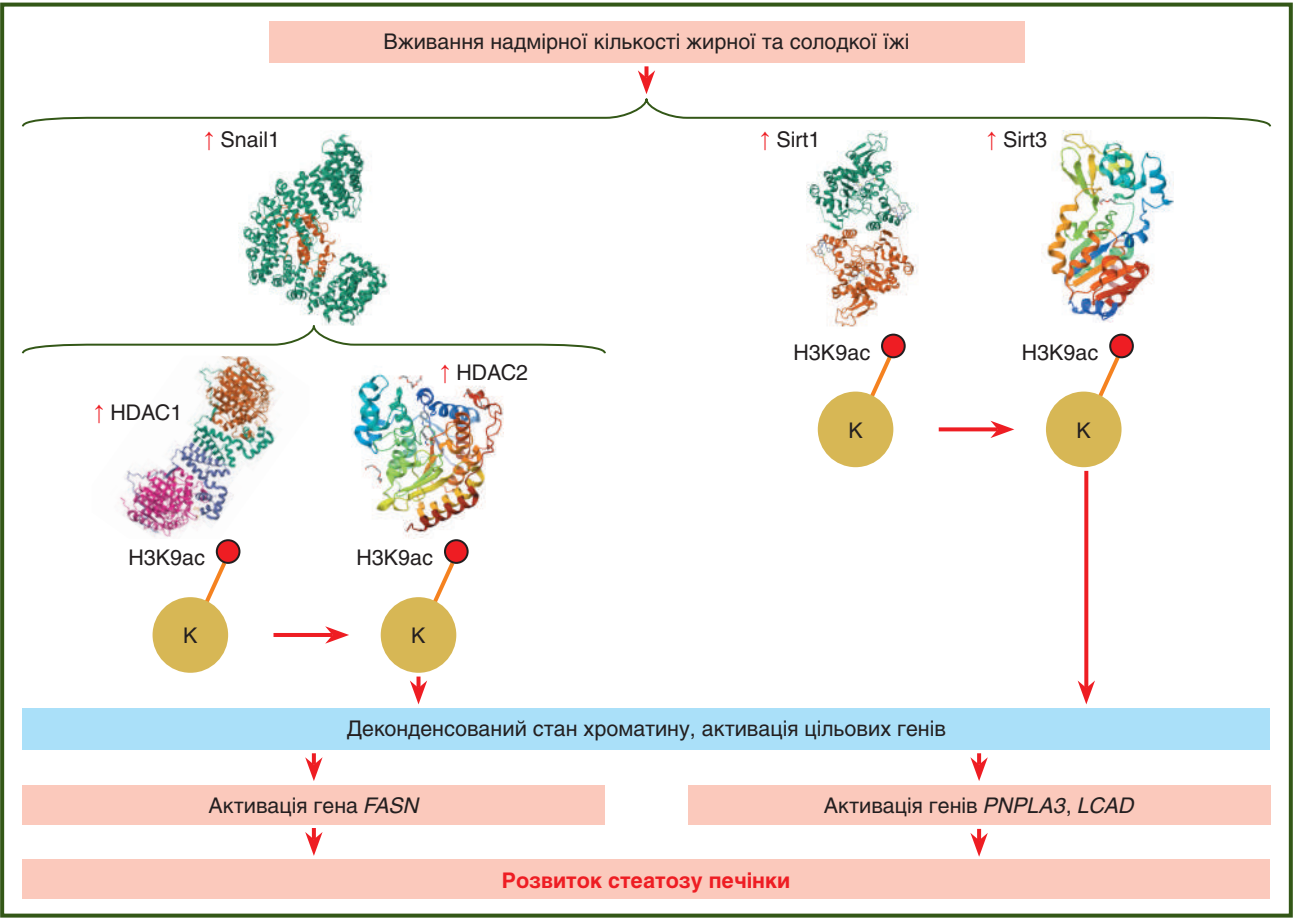


Рисунок 3 — Роль ацетилювання сайтів H3K9 та H3K18 у розвитку стеатозу печінки у хворих на МАЖХП

Tnfa та хемокіну *Ccl2*, що супроводжується посиленням транскрипції цих генів, забезпечуючи розвиток запального процесу (рис. 4) [55].

Маркер H3K9ac, деацетилювання якого здійснює HDAC4, бере участь у розвитку фіброзу печінки.

У холангіоцитах, стимульованих TGF- β_1 , за рахунок рекрутингу KAT2A спостерігається збагачення маркерами H3K9ac у ділянці промоторів генів фібронектину (fibronectin — Fn) і білка 1 сімейства серпінів E (serpin family E member 1 — Serpine1), які активують HSC, та підвищення транскрипції цих генів. Згодом Fn і Serpine1 вивільняються холангіоцитами та поглинаються HSC, що призводить до активації HSC і розвитку фіброзу жовчних шляхів у мишей *Mdr2*^{-/-} [56].

Показано, що активація TGF- β_1 -SMAD3-сигнального шляху, яка відзначається при МАЖХП, призводить до інгібування експресії miR-29a [57, 58]. Відомо, що надмірна експресія miR-29a перешкоджає TGF- β_1 -опосередкованій активації HSC та розвитку фіброзу печінки, знижуючи експресію генів *Acta2*/ α -*Sma*, *Col1a1* та тромбоцитарного фактора росту С (platelet-derived growth factor C — PDGFC). Посилення експресії антифіброзної miR-29a також зменшує накопичення підшкірного, вісцерального жиру та розвиток гепатоцелюлярного стеатозу у мишей. Інгібування експресії гена *Hdac4* за допомогою miR-29a пригнічує профіброгенний фенотип HSC. Дефіцит miR-29a сприяє підвищенню рівня експресії *Hdac4* та її ядерної транслокації, що супроводжується відновленням міграції та посиленням проліферації HSC, а нокаут гена *Hdac4* посилює експресію miR-29a [59, 60]. Водночас HDAC4 за допомогою епігенетичного гіпоацетилювання маркера H3K9ac зменшує транскрипцію miR-29a [59]. Вважають, що

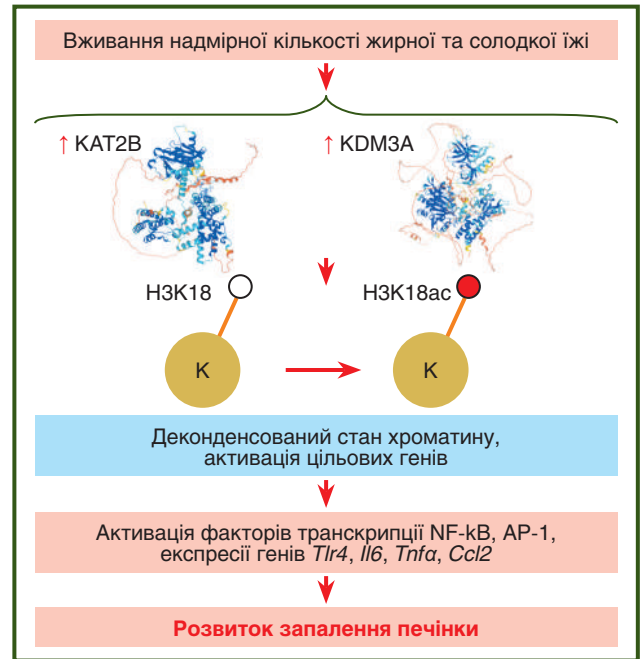


Рисунок 4 — Роль ацетилювання сайтів H3K9 та H3K18 у розвитку запалення печінки у хворих на МАЖХП

родина miR-29 є ключовим регулятором розвитку фіброзу або головним пулом «фібро-miR» [61]. Цікавим є те, що рівень miR-29a у 100 разів вищий у HSC, ніж у гепатоцитах [62]. У хворих на МАЖХП з поширеним цирозом печінки спостерігається різке зниження вмісту антифіброзної miR-29a у сироватці крові та тканинах печінки порівняно зі здоровими людьми [57]. При розвитку стеатозу, індукованого дієтою з HFD, знижу-

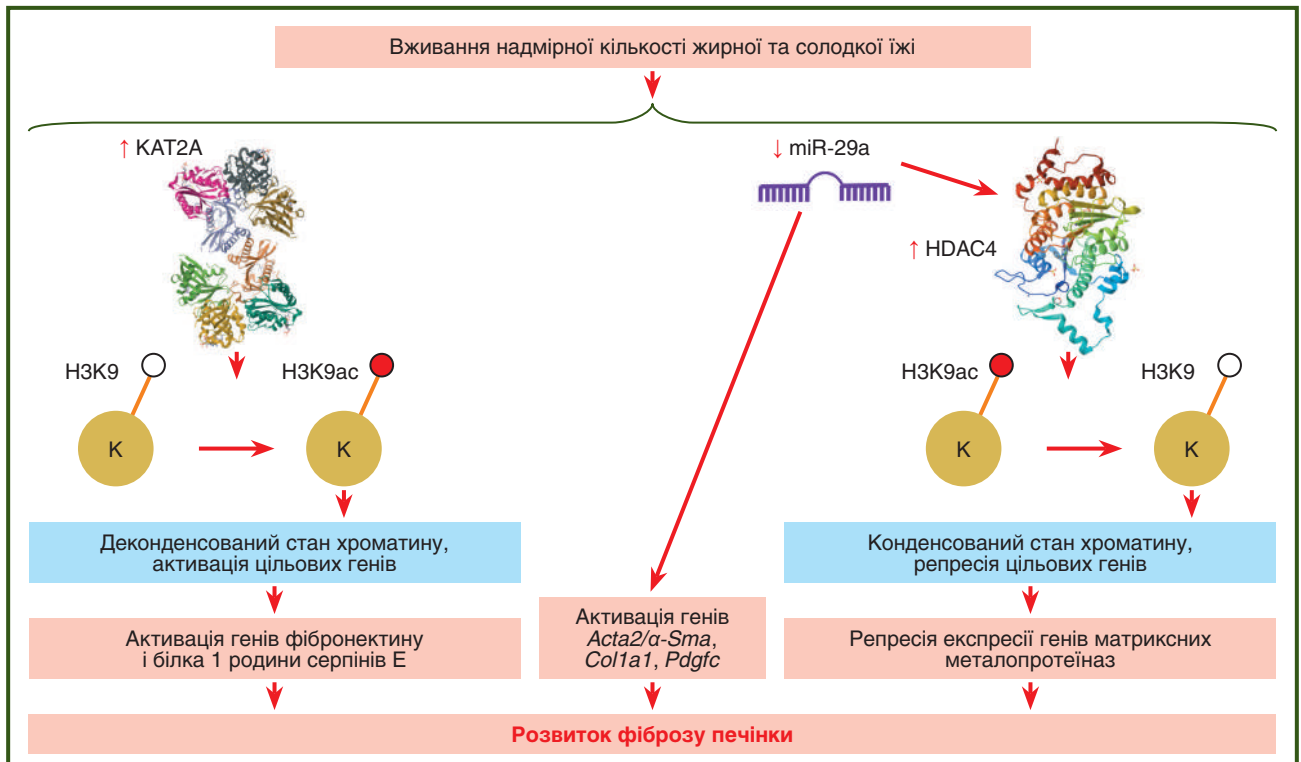


Рисунок 5 — Роль ацетилювання сайту H3K9 у розвитку фіброзу печінки у хворих на МАЖХП

ється miR-29a та підвищується рекрутування HDAC4 до антифіброзних генів [63–66]. Рекрутування HDAC4 призводить до деацетилювання гістонових маркерів, розташованих у ділянці промоторів генів матриксних металопротеїназ (matrix metalloproteinases — MMP), що обумовлює епігенетичну репресію експресії цих генів та посилення фіброзу тканини [67–69].

Деякі HDAC (наприклад, HDAC1, HDAC2, HDAC4), рівень експресії яких збільшується при стеатозі печінки, також сприяють прогресуванню її фіброзу. Зокрема, HDAC1, який є частиною комплексу NF-κB/HDAC1, за рахунок репресії транскрипції гена мембранозв'язаних BMP та активіну (BMP and activin membrane bound inhibitor — BAMBI), який є негативним регулятором передачі сигналів TGF-β₁, посилює передачу сигналів TGF-β₁-асоційованим каскадом. HDAC2 бере участь в інгібуванні експресії гена *SMAD7*, негативний регуляторний активності TGF-β₁-асоційованого сигнального шляху (рис. 5) [22].

Також ацетилювання сайту H3K9 впливає на активність експресії генів, продукти інших — беруть участь у регуляції циркадних ритмів, механізмів детоксикації печінки, окисно-відновних процесів, біосинтезу холестерину і проліферації клітин [38].

Модифікації ацетилювання сайту H3K27ас

Сайт H3K27 є найбільш вивченим локусом гістона 3, який піддається різним ПТМ. Призначення пальмітинової кислоти у мишей індукує збільшення маркерів H3K27ас. У мишей, які отримували HFD, що призводила до підвищення рівня інсуліну натще, розвитку стеатозу печінки, відзначається збільшення представництва маркерів H3K27ас у регіонах енхансерів ліпогенних генів. Примітно, що наведене збільшення представництва маркерів H3K27ас не супроводжується суттєвими змінами у

стані хроматину, що вказує на те, що транскрипція генів, які індуковані HFD, насамперед контролюється шляхом модуляції активності енхансерів [70]. Показано, що у мишей, які отримували HFD, піки ацетилювання сайту H3K27 переважно відзначаються в ділянці енхансерів генів, асоційованих з ліпідним обміном (табл. 2) [71].

Дієта з високим вмістом жиру індукує зміни ландшафту ПТМ ацетилювання сайту H3K27 у всьому геномі, особливо генів, які корелюють з DEG, залученими до метаболізму жирних кислот, і сприяють ожирінню та порушенню толерантності до глюкози. Примітно, що у мишей, які отримували HFD, збагаченими маркерами H3K27ас є ділянки проксимальних промоторів генів ядерного респіраторного фактора 1 (nuclear respiratory factor 1 — NRF1), GA-зв'язуючого білка α-ланцюга (GA binding protein transcription factor subunit alpha — GABPA) й енхансерного фактора міоцитів 2A (myocyte enhancer factor 2A — MEF2A), а зі зниженим рівнем представництва маркера H3K27ас є гени м'язово-апоптеотичної фібросаркоми онкогенного протеїну K (MAF bZIP transcription factor K — MAFK) [72].

Встановлено, що у мутантних мишей з унікальним подвійним фосфорилуванням сайту S¹⁹⁶A молекули нуклеарного печінкового α-рецептора X (nuclear receptor subfamily 1 group H member 3/liver X receptor alpha — NR1H3/LXRα), у яких відзначається розвиток стеатозу, коли їх утримували на дієті з високим вмістом холестерину (high-fat-high-cholesterol — HFHC), відзначається збагачення маркерами H3K27ас у локусі гена карбоксилестерази 1F (carboxylesterase 1F — Ces1f), яка контролює мобілізацію ліпідів у гепатоцити [73]. Таким чином, маркер H3K27ас високо асоційований з розвитком стеатозу печінки.

З огляду на те, що партнерами KAT3В/p300 є фактор транскрипції NF-κB і протеїн 4, що містить бромодомен

Таблиця 2 — Гени, збагачені маркерами H3K27ас і пов'язані з ліпідним метаболізмом та енергетичним гомеостазом у мишей, які отримували HFD [71]

Ген	Назва гена	H3K27ас-пік	Функції
<i>APOC3</i>	Аполіпопротеїн C3	8:50333415–50338889	АПОС3 є компонентом ліпопротеїнів дуже низької щільності та інгібітором ліпопротеїніпази, що регулює рівень ліпідів і бере участь у розвитку багатьох захворювань, пов'язаних з ліпідним обміном
<i>CYP7A1</i>	Цитохром P450, родина 7, член підродини A 1	5:19462043–19464037	CYP7A1 є першим ферментом, який обмежує швидкість синтезу жовчних кислот, може бути індукований шляхом активації LXRα для стимуляції синтезу жовчних кислот і може захистити від розвитку ожиріння та цукрового діабету, спричинених дієтою
<i>CYP8B1</i>	Цитохром P450, родина 8, член підродини B 1	8:130688446–130689878	CYP8B1 є критичним модулятором індексу гідрофобності пула жовчних кислот, регулює баланс між холевою та хенодезоксихолевою кислотою й бере участь у гомеостазі холестерину та всмоктуванні жиру в кишечнику
<i>PLA2G12B</i>	Фосфоліпаза A2, група XIIВ	20:28831582–28834049	Ген кодує групу XIIВ секретованої фосфоліпази A2 (sPLA2GXIIВ), належить до родини структурно споріднених ферментів (sPLA2), бере участь у метаболізмі холестерину та розвитку атеросклерозу
<i>SLC27A5</i>	Родина носіїв розчину 27, член 5	1:65607388–65608456	Член родини генів <i>SLC27A</i> , <i>SLC27A5</i> кодує транспортний білок 5 жирних кислот (fatty acid transport protein 5 — FATP5), активно експресується в печінці та бере участь у транспортуванні жирних кислот, метаболізмі жовчних кислот і синтезі ліпідів

(bromodomain-containing protein 4 — BRD4), ацетилтрансфераза KAT3B/p300 бере участь у регуляції транскрипції. Дійсно, протеїн BRD4 безпосередньо зв'язується з KAT3B/p300 і потім рекрутує фактор NF-κB до ацетилюваного сайту H3K27, сприяючи утворенню та функціонуванню ацетилтрансферазного комплексу p300/BRD4/NF-κB. Гістонова ацетилтрансфераза KAT3B/p300 каталізує формування маркера H3K27ac в ділянці промотора гена *Ccl2*, що посилює його експресію [74, 75]. Встановлено, що синусоїдні ендотеліальні клітини печінки мишей з делецією гена *Kat3b* пригнічують розвиток фіброзу печінки за рахунок інгібування експресії гена *Ccr2* у моноцитах/макрофагах [76].

При розвитку фіброзу печінки спостерігається збагачення маркерами H3K27ac в ділянці енансерів генів компонентів факторів транскрипції NF-κB, AP-1, фактора енансера транскрипції (transcriptional enhancer factor — TEAD) в активних HSC [77]. Ацетилювання сайту H3K27 відіграє ключову роль в ініціації фіброгенезу печінки, що супроводжується підвищенням експресії генів *Col1a1* та *Col1a2* (рис. 6) [78].

Модифікації ацетилювання сайтів H4K8, H4K16

Споживання дієти з високим вмістом фруктози або жирів супроводжується посиленням ацетилювання гістонових сайтів H4K8 і H4K16. В експерименті показано, що рівень ацетилювання сайтів H4K8 і H4K16, асоційованих з експресією генів, які пов'язані з акумуляцією ліпідів у тканині печінки, збільшується пропорційно споживанню пальмітинової кислоти. Рівень аберантного ацетилювання гістонових сайтів H4K8 і H4K16 обумовлений дисбалансом активності ацетилювання та деацетилювання, який характеризується збільшенням активності HAT та зниженням активності HDAC. Ацетилювання сайту H4K8 здійснюється KAT3/dCBP/NEJ, KAT5/TIP60/PLIP, KAT7/HBO1/MYST2; сайту H4K16 — KAT5/TIP60/PLIP та KAT8/HMOF/MYST1. Деацетилювання сайтів H4K8 і H4K16 виконують декілька HDAC. Гіперацетилювання сайтів H4K8 і H4K16 призводить до розвитку та прогресування МАЖХП [18, 79].

Ацетилювання гістону H4 в ділянці гена антифіброгенного фактора *Prra* було порушено у щурів із CCl₄-індукованим цирозом печінки [78].

Продемонстровано, що сироватковий фактор відповіді (serum response factor — SRF), рівень продукції якого збільшується при МАЖХП, взаємодіє з ацетилтрансферазою KAT8/MOF і рекрутує її до промоторів кількох генів, зокрема до генів цитозольних факторів нейтрофілів 1 і 2 (neutrophil cytosol factor — NCF), посилюючи експресію цих генів [79, 80]. Фактори NCF1, NCF2 беруть участь у формуванні комплексу НАДФН-оксидази NOX2, яка генерує супероксид-аніон радикал, що сприяє розвитку фіброзу печінки. Показано, що після HSC-специфічного нокауту гена *Srf* спостерігається зменшення кількості сигнатур H4K16ac на промоторах генів *Ncf1* і *Ncf2*, що призводить до репресії їх транскрипції, тоді як нокаут гена *Kat8* викликає інгібування експресії профіброгенних генів, включно з *Acta2/α-Sma* і *Col1a1* (рис. 7) [81].

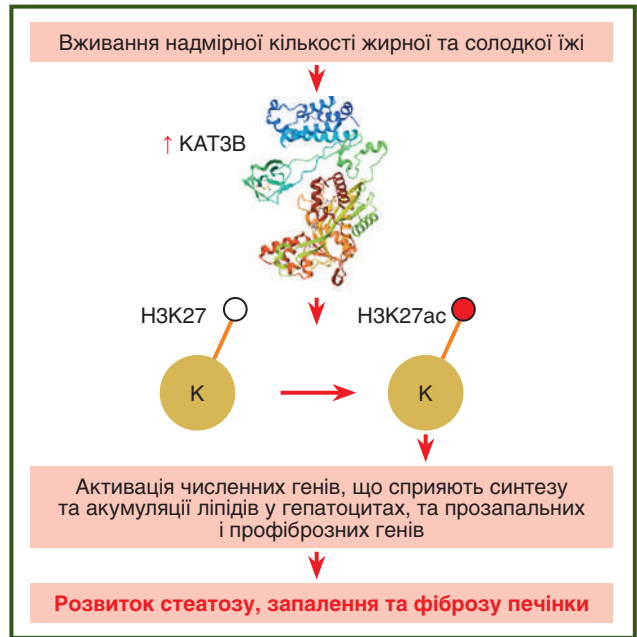


Рисунок 6 — Роль ацетилювання сайту H3K27 у розвитку стеатозу, запалення та фіброзу печінки у хворих на МАЖХП

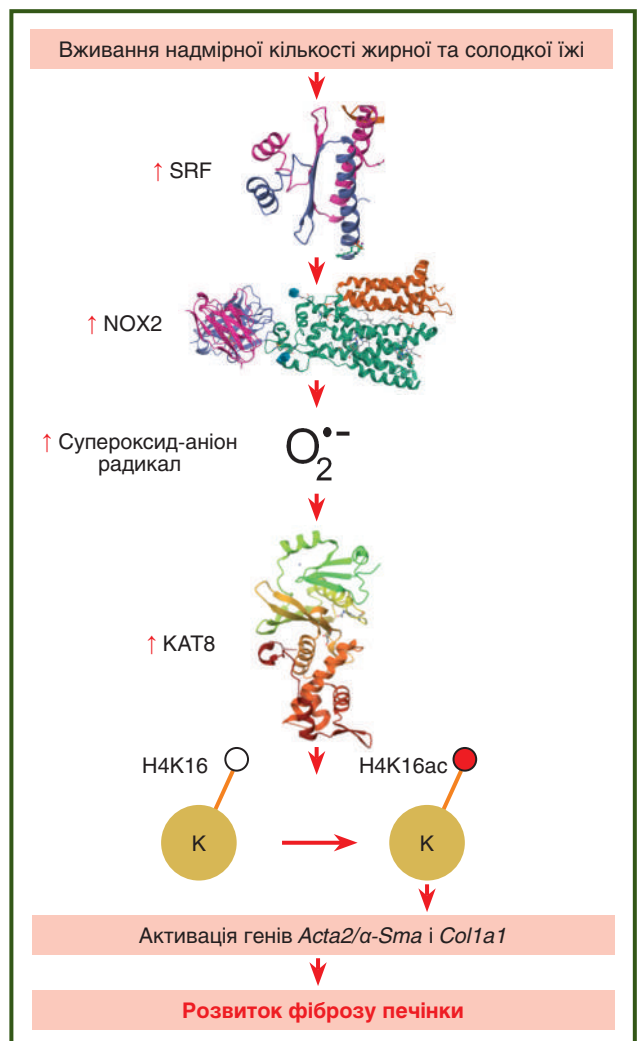


Рисунок 7 — Роль ацетилювання сайтів H4K16ac у розвитку фіброзу печінки у хворих на МАЖХП

Таким чином, збільшення маркерів H4K8ac і H4K16ac пов'язане з розвитком стеатозу та запалення печінки.

Необхідно відзначити, що ген-специфічне ацетилювання гістону сайту H4K16 є надзвичайно значним патофізіологічним механізмом, що сприяє розвитку гепатоцелюлярної карциноми, індукованої статогепатитом [81, 82].

Висновки

Ацетилювання є ключовою ПТМ гістонів, яке впливає на структуру хроматину, формуючи сайти зв'язування для спеціалізованих ридерів, які містять домени розпізнавання ацетиллізину. Стан ацетилювання таргетних сайтів визначається балансом активності між процесами ацетилювання та деацетилювання N-термінальних регіонів молекул гістонів, які зумовлені функціонуванням НАТ та HDAC відповідно. Ацетилювання таргетних сайтів гістонів у ділянці регуляторних елементів генів сприяє експресії, а їх деацетилювання — інгібує експресію генів. Аберантне ацетилювання гістонів, яке спричинене екзогенними факторами (особливостями харчування, способу життя, лікарськими засобами та ін.), призводить до порушення профілю експресії генів, що може індукувати розвиток МАЖХП. На сьогодні епігенетичні механізми, що визначають стан ацетилювання гістонів у ділянці певних генів, розглядаються як потенційні мішені для медикаментозного впливу. Вважають, що вивчення внеску ацетилювання гістонів у морфологічні зміни тканини та розвиток метаболічних розладів є підґрунтям, що дозволить розробити ефективні епігенетичні методи лікування хворих на МАЖХП.

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

Список літератури

1. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020 Jul;73(1):202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278004.
2. Tang S.Y., Tan J.S., Pang X.Z., et al. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease: The new nomenclature and its impact. *World J Gastroenterol.* 2023 Jan 21;29(3):549–560. doi: 10.3748/wjg.v29.i3.549. PMID: 36688021; PMCID: PMC9850940.
3. Bawiskar N., Acharya S., Kumar S. Fatty liver disease — non alcoholic to metabolic — A transition of concepts! *J Family Med Prim Care.* 2024 Aug;13(8):2857–2862. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1863_21. Epub 2024 Jul 26. PMID: 39228650; PMCID: PMC11368329.
4. Chan K.E., Koh T.J.L., Tang A.S.P., et al. Global Prevalence and Clinical Characteristics of Metabolic-associated Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of 10 739 607 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Aug 18;107(9):2691–2700. doi: 10.1210/clinem/dgac321. PMID: 35587339.
5. Fouad Y., Alborae M., Shiha G. Epidemiology and diagnosis of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Hepatol Int.* 2024 Oct;18(Suppl 2):827–833. doi: 10.1007/s12072-024-10704-3. Epub 2024 Jul 5. PMID: 38967907; PMCID: PMC11450050.
6. Cai Q., Gan C., Tang C., et al. Mechanism and Therapeutic Opportunities of Histone Modifications in Chronic Liver Disease. *Front Pharmacol.* 2021 Nov 23;12:784591. doi: 10.3389/fphar.2021.784591. PMID: 34887768; PMCID: PMC8650224.
7. Zhu X., Xia M., Gao X. Update on genetics and epigenetics in metabolic associated fatty liver disease. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2022 Oct 28;13:20420188221132138. doi: 10.1177/20420188221132138. PMID: 36325500; PMCID: PMC9619279.
8. Shi Y., Qi W. Histone Modifications in NAFLD: Mechanisms and Potential Therapy. *Int J Mol Sci.* 2023 Sep 27;24(19):14653. doi: 10.3390/ijms241914653. PMID: 37834101; PMCID: PMC10572202.
9. Rodríguez-Sanabria J.S., Escutia-Gutiérrez R., Rosas-Campos R., et al. An Update in Epigenetics in Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jan 11;8:770504. doi: 10.3389/fmed.2021.770504. PMID: 35087844; PMCID: PMC8787199.
10. Abaturov O., Nikulina A. Post-translational histone modifications associated with the development of metabolically associated fatty liver disease. Part 1. General provisions. *Gastroenterologia.* 2024;58(3):210–221. doi.org/10.22141/2308-2097.58.3.2024.626. [Article in Ukrainian].
11. Gil J., Ramírez-Torres A., Encarnación-Guevara S. Lysine acetylation and cancer: A proteomics perspective. *J Proteomics.* 2017 Jan 6;150:297–309. doi: 10.1016/j.jprot.2016.10.003. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27746255.
12. Zhao S., Xu W., Jiang W., et al. Regulation of cellular metabolism by protein lysine acetylation. *Science.* 2010 Feb 19;327(5968):1000–4. doi: 10.1126/science.1179689. PMID: 20167786; PMCID: PMC3232675.
13. Zhang Y., Zhou F., Bai M., et al. The pivotal role of protein acetylation in linking glucose and fatty acid metabolism to β -cell function. *Cell Death Dis.* 2019 Jan 25;10(2):66. doi: 10.1038/s41419-019-1349-z. PMID: 30683850; PMCID: PMC6347623.
14. Narita T., Weinert B.T., Choudhary C. Functions and mechanisms of non-histone protein acetylation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019 Mar;20(3):156–174. doi: 10.1038/s41580-018-0081-3. Erratum in: *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019 Aug;20(8):508. PMID: 30467427.
15. Shvedunova M., Akhtar A. Modulation of cellular processes by histone and non-histone protein acetylation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2022 May;23(5):329–349. doi: 10.1038/s41580-021-00441-y. Epub 2022 Jan 18. PMID: 35042977.
16. He W., Li Q., Li X. Acetyl-CoA regulates lipid metabolism and histone acetylation modification in cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2023 Jan;1878(1):188837. doi: 10.1016/j.bbcan.2022.188837. Epub 2022 Nov 17. PMID: 36403921.
17. Lee J., Song J.H., Chung M.Y., et al. 3,4-dihydroxytoluene, a metabolite of rutin, suppresses the progression of nonalcoholic fatty liver disease in mice by inhibiting p300 histone acetyltransferase activity. *Acta Pharmacol Sin.* 2021 Sep;42(9):1449–1460. doi: 10.1038/s41401-020-00571-7. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33303988; PMCID: PMC8379200.
18. Chung S., Hwang J.T., Park J.H., et al. Free fatty acid-induced histone acetyltransferase activity accelerates lipid accumulation in HepG2 cells. *Nutr Res Pract.* 2019 Jun;13(3):196–204. doi: 10.4162/nrp.2019.13.3.196. Epub 2019 Apr 12. PMID: 31214287; PMCID: PMC6548710.
19. Fu S., Yu M., Tan Y., et al. Role of histone deacetylase on nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Apr;15(4):353–361. doi: 10.1080/17474124.2021.1854089. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33213187.
20. Liu R., Li Y., Zheng Q., et al. Epigenetic modification in liver fibrosis: Promising therapeutic direction with significant challenges

- ahead. *Acta Pharm Sin B*. 2024 Mar;14(3):1009-1029. doi: 10.1016/j.apsb.2023.10.023. Epub 2023 Nov 4. PMID: 38486982; PMCID: PMC10935124.
21. Moran-Salvador E., Mann J. Epigenetics and Liver Fibrosis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr 26;4(1):125-134. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.04.007. PMID: 28593184; PMCID: PMC5453904.
 22. Claveria-Cabello A., Colyn L., Arechederra M., et al. Epigenetics in Liver Fibrosis: Could HDACs be a Therapeutic Target? *Cells*. 2020 Oct 19;9(10):2321. doi: 10.3390/cells9102321. PMID: 33086678; PMCID: PMC7589994.
 23. Alrob O.A., Sankaralingam S., Ma C., et al. Obesity-induced lysine acetylation increases cardiac fatty acid oxidation and impairs insulin signalling. *Cardiovasc Res*. 2014 Sep 1;103(4):485-97. doi: 10.1093/cvr/cvu156. Epub 2014 Jun 25. PMID: 24966184; PMCID: PMC4155471.
 24. Guillemette B., Drogaris P., Lin H.H., et al. H3 lysine 4 is acetylated at active gene promoters and is regulated by H3 lysine 4 methylation. *PLoS Genet*. 2011 Mar;7(3):e1001354. doi: 10.1371/journal.pgen.1001354. Epub 2011 Mar 31. PMID: 21483810; PMCID: PMC3069113.
 25. Kang Y., Kim Y.W., Kang J., et al. Histone H3K4me1 and H3K27ac play roles in nucleosome eviction and eRNA transcription, respectively, at enhancers. *FASEB J*. 2021 Aug;35(8):e21781. doi: 10.1096/fj.202100488R. PMID: 34309923.
 26. Kang J., Kang Y., Kim A. Histone H3K4ac, as a marker of active transcription start sites and enhancers, plays roles in histone eviction and RNA transcription. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*. 2024 Feb 27;1867(2):195021. doi: 10.1016/j.bbagr.2024.195021. Epub ahead of print. PMID: 38417480.
 27. Jin J., Iakova P., Breaux M., et al. Increased expression of enzymes of triglyceride synthesis is essential for the development of hepatic steatosis. *Cell Rep*. 2013 Mar 28;3(3):831-43. doi: 10.1016/j.celrep.2013.02.009. Epub 2013 Mar 14. PMID: 23499441; PMCID: PMC3615099.
 28. Cai C., Yu H., Huang G., et al. Histone modifications in fatty acid synthase modulated by carbohydrate responsive element binding protein are associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med*. 2018 Sep;42(3):1215-1228. doi: 10.3892/ijmm.2018.3702. Epub 2018 May 22. PMID: 29786745; PMCID: PMC6089769.
 29. Du X., Cai C., Yao J., et al. Histone modifications in FASN modulated by sterol regulatory element-binding protein 1c and carbohydrate responsive-element binding protein under insulin stimulation are related to NAFLD. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Jan 29;483(1):409-417. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.12.129. Epub 2016 Dec 24. PMID: 28027934.
 30. Abaturov O.E., Nikulina A.O. Metabolically associated fatty liver disease in children. *Dnipro: Lira*, 2021. P. 724. [Ukrainian].
 31. Hu H.H., Chen D.Q., Wang Y.N., et al. New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis. *Chem Biol Interact*. 2018 Aug 25;292:76-83. doi: 10.1016/j.cbi.2018.07.008. Epub 2018 Jul 11. PMID: 30017632.
 32. Dewidar B., Meyer C., Dooley S., et al. TGF- β in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis-Updated 2019. *Cells*. 2019 Nov 11;8(11):1419. doi: 10.3390/cells8111419. PMID: 31718044; PMCID: PMC6912224.
 33. Li H., Liu T., Yang Y., et al. Interplays of liver fibrosis-associated microRNAs: Molecular mechanisms and implications in diagnosis and therapy. *Genes Dis*. 2022 Sep 5;10(4):1457-1469. doi: 10.1016/j.gendis.2022.08.013. PMID: 37397560; PMCID: PMC10311052.
 34. Xu F., Liu C., Zhou D., et al. TGF- β /SMAD Pathway and Its Regulation in Hepatic Fibrosis. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry: Official Journal of the Histochemistry Society*. 2016 Mar;64(3):157-167. DOI: 10.1369/0022155415627681. PMID: 26747705; PMCID: PMC4810800.
 35. Roehlen N., Crouchet E., Baumert T.F. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2020 Apr 3;9(4):875. doi: 10.3390/cells9040875. PMID: 32260126; PMCID: PMC7226751.
 36. Yao W., Wang T., Huang F. p300/CBP as a Key Nutritional Sensor for Hepatic Energy Homeostasis and Liver Fibrosis. *Biomed Res Int*. 2018 May 15;2018:8168791. doi: 10.1155/2018/8168791. PMID: 29862292; PMCID: PMC5976926.
 37. Morral N., Liu S., Conteh A.M., et al. Aberrant gene expression induced by a high fat diet is linked to H3K9 acetylation in the promoter-proximal region. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*. 2021 Mar;1864(3):194691. doi: 10.1016/j.bbagr.2021.194691. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33556624; PMCID: PMC7933127.
 38. Gates L.A., Shi J., Rohira A.D., et al. Acetylation on histone H3 lysine 9 mediates a switch from transcription initiation to elongation. *J Biol Chem*. 2017 Sep 1;292(35):14456-14472. doi: 10.1074/jbc.M117.802074. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28717009; PMCID: PMC5582839.
 39. Etchegaray J.P., Zhong L., Li C., et al. The Histone Deacetylase SIRT6 Restrains Transcription Elongation via Promoter-Proximal Pausing. *Mol Cell*. 2019 Aug 22;75(4):683-699.e7. doi: 10.1016/j.molcel.2019.06.034. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31399344; PMCID: PMC6907403.
 40. Liu Y., Jiang L., Sun C., et al. Insulin/Snail1 axis ameliorates fatty liver disease by epigenetically suppressing lipogenesis. *Nat Commun*. 2018 Jul 16;9(1):2751. doi: 10.1038/s41467-018-05309-y. PMID: 30013137; PMCID: PMC6048127.
 41. Sen R., Pezoa S.A., Carpio Shull L., et al. Kat2a and Kat2b Acetyltransferase Activity Regulates Craniofacial Cartilage and Bone Differentiation in Zebrafish and Mice. *J Dev Biol*. 2018 Nov 12;6(4):27. doi: 10.3390/jdb6040027. PMID: 30424580; PMCID: PMC6315545.
 42. Xu X., Deng X., Chen Y., et al. SIRT1 mediates nutritional regulation of SREBP-1c-driven hepatic PNPLA3 transcription via modulation of H3k9 acetylation. *Genes Environ*. 2022 May 27;44(1):18. doi: 10.1186/s41021-022-00246-1. PMID: 35624499; PMCID: PMC9137095.
 43. Wu T., Liu Y.H., Fu Y.C., et al. Direct evidence of sirtuin downregulation in the liver of non-alcoholic fatty liver disease patients. *Ann Clin Lab Sci*. 2014 Fall;44(4):410-8. PMID: 25361925.
 44. Nassir F., Ibdah J.A. Sirtuins and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016 Dec 14;22(46):10084-10092. doi: 10.3748/wjg.v22.i46.10084. PMID: 28028356; PMCID: PMC5155167.
 45. Ding R.B., Bao J., Deng C.X. Emerging roles of SIRT1 in fatty liver diseases. *Int J Biol Sci*. 2017 Jul 6;13(7):852-867. doi: 10.7150/ijbs.19370. PMID: 28808418; PMCID: PMC5555103.
 46. Singh V., Ubaid S. Role of Silent Information Regulator 1 (SIRT1) in Regulating Oxidative Stress and Inflammation. *Inflammation*. 2020 Oct;43(5):1589-1598. doi: 10.1007/s10753-020-01242-9. Erratum in: *Inflammation*. 2021 Oct;44(5):2142. PMID: 32410071.
 47. Zeng C., Chen M. Progress in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: SIRT Family Regulates Mitochondrial Biogenesis. *Biomolecules*. 2022 Aug 5;12(8):1079. doi: 10.3390/biom12081079. PMID: 36008973; PMCID: PMC9405760.
 48. Abaturov O., Nikulina A. Role of genetic modification of the PNPLA3 gene in predicting metabolically unhealthy obesity and metabolic associated fatty liver disease in children. *Eur J Clin Exp Med*. 2023;21(1):5-13. doi: 10.15584/ejcem.2023.1.1.

49. Chen M., Hui S., Lang H., et al. *SIRT3 Deficiency Promotes High-Fat Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Correlation with Impaired Intestinal Permeability through Gut Microbial Dysbiosis*. *Mol Nutr Food Res*. 2019 Feb;63(4):e1800612. doi: 10.1002/mnfr.201800612. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30525304.
50. Sun R., Kang X., Zhao Y., et al. *Sirtuin 3-mediated deacetylation of acyl-CoA synthetase family member 3 by protocatechuic acid attenuates non-alcoholic fatty liver disease*. *Br J Pharmacol*. 2020 Sep;177(18):4166-4180. doi: 10.1111/bph.15159. Epub 2020 Aug 9. PMID: 32520409; PMCID: PMC7443473.
51. Nassir F. *Role of acetylation in nonalcoholic fatty liver disease: a focus on SIRT1 and SIRT3*. *Explor Med*. 2020;1:248-58. <https://doi.org/10.37349/emed.2020.00017>.
52. Martinou E., Pericleous M., Stefanova I., et al. *Diagnostic Modalities of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Biochemical Biomarkers to Multi-Omics Non-Invasive Approaches*. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Feb 4;12(2):407. doi: 10.3390/diagnostics12020407. PMID: 35204498; PMCID: PMC8871470.
53. Kochumon S., Jacob T., Koshy M., et al. *Palmitate Potentiates Lipopolysaccharide-Induced IL-6 Production via Coordinated Acetylation of H3K9/H3K18, p300, and RNA Polymerase II*. *J Immunol*. 2022 Aug 15;209(4):731-741. doi: 10.4049/jimmunol.2100928. Epub 2022 Jul 27. PMID: 35896337.
54. Mikula M., Majewska A., Ledwon J.K., et al. *Obesity increases histone H3 lysine 9 and 18 acetylation at Tnfa and Ccl2 genes in mouse liver*. *Int J Mol Med*. 2014 Dec;34(6):1647-54. doi: 10.3892/ijmm.2014.1958. Epub 2014 Oct 3. PMID: 25319795.
55. Aseem S.O., Jalan-Sakrikar N., Chi C., et al. *Epigenomic Evaluation of Cholangiocyte Transforming Growth Factor- β Signaling Identifies a Selective Role for Histone 3 Lysine 9 Acetylation in Biliary Fibrosis*. *Gastroenterology*. 2021 Feb;160(3):889-905.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2020.10.008. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33058867; PMCID: PMC7878301.
56. Zhou L., Wang L., Lu L., et al. *Inhibition of miR-29 by TGF- β -Smad3 signaling through dual mechanisms promotes transdifferentiation of mouse myoblasts into myofibroblasts*. *PLoS One*. 2012;7(3):e33766. doi: 10.1371/journal.pone.0033766. Epub 2012 Mar 16. PMID: 22438993; PMCID: PMC3306299.
57. Yamaguchi T., Yoshida K., Murata M., et al. *Smad3 Phospho-Isoform Signaling in Nonalcoholic Steatohepatitis*. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 3;23(11):6270. doi: 10.3390/ijms23116270. PMID: 35682957; PMCID: PMC9181097.
58. Matsumoto Y., Itami S., Kuroda M., et al. *MiR-29a Assists in Preventing the Activation of Human Stellate Cells and Promotes Recovery from Liver Fibrosis in Mice*. *Mol Ther*. 2016 Oct;24(10):1848-1859. doi: 10.1038/mt.2016.127. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27480597; PMCID: PMC5112039.
59. Fu J., Wu B., Zhong S., et al. *miR-29a-3p suppresses hepatic fibrosis pathogenesis by modulating hepatic stellate cell proliferation via targeting PIK3R3 gene expression*. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Sep 3;529(4):922-929. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.06.102. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32819600.
60. Lin C.L., Lee P.H., Hsu Y.C., et al. *MicroRNA-29a promotion of nephrin acetylation ameliorates hyperglycemia-induced podocyte dysfunction*. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Aug;25(8):1698-709. doi: 10.1681/ASN.2013050527. Epub 2014 Feb 27. PMID: 24578127; PMCID: PMC4116051.
61. Smyth A., Callaghan B., Willoughby C.E., et al. *The Role of miR-29 Family in TGF- β Driven Fibrosis in Glaucomatous Optic Neuropathy*. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 6;23(18):10216. doi: 10.3390/ijms231810216. PMID: 36142127; PMCID: PMC9499597.
62. Roderburg C., Urban G.W., Bettermann K., et al. *Micro-RNA profiling reveals a role for miR-29 in human and murine liver fibrosis*. *Hepatology*. 2011 Jan;53(1):209-18. doi: 10.1002/hep.23922. Epub 2010 Oct 1. PMID: 20890893.
63. Huang Y.-H., Yang Y.-L., Wang F.-S. *The Role of miR-29a in the Regulation, Function, and Signaling of Liver Fibrosis*. *Int. J. Mol. Sci*. 2018;19:1889. <https://doi.org/10.3390/ijms19071889>.
64. Huang Y.H., Tiao M.M., Huang L.T., et al. *Activation of Mir-29a in Activated Hepatic Stellate Cells Modulates Its Profibrogenic Phenotype through Inhibition of Histone Deacetylases 4*. *PLoS One*. 2015 Aug 25;10(8):e0136453. doi: 10.1371/journal.pone.0136453. PMID: 26305546; PMCID: PMC4549141.
65. Lin H.-Y., Wang F.-S., Yang Y.-L., et al. *MicroRNA-29a Suppresses CD36 to Ameliorate High Fat Diet-Induced Steatohepatitis and Liver Fibrosis in Mice*. *Cells*. 2019;8:1298. <https://doi.org/10.3390/cells8101298>.
66. Liu Y., Wen D., Ho C., et al. *Epigenetics as a versatile regulator of fibrosis*. *J Transl Med*. 2023 Mar 2;21(1):164. doi: 10.1186/s12967-023-04018-5. PMID: 36864460; PMCID: PMC9983257.
67. Qin L., Han Y.P. *Epigenetic repression of matrix metalloproteinases in myofibroblastic hepatic stellate cells through histone deacetylases 4: implication in tissue fibrosis*. *Am J Pathol*. 2010 Oct;177(4):1915-28. doi: 10.2353/ajpath.2010.100011. Epub 2010 Sep 16. PMID: 20847282; PMCID: PMC2947286.
68. Roeb E. *Matrix metalloproteinases and liver fibrosis (translational aspects)*. *Matrix Biol*. 2018 Aug;68-69:463-473. doi: 10.1016/j.matbio.2017.12.012. Epub 2017 Dec 28. PMID: 29289644.
69. Roderfeld M. *Matrix metalloproteinase functions in hepatic injury and fibrosis*. *Matrix Biol*. 2018 Aug;68-69:452-462. doi: 10.1016/j.matbio.2017.11.011. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29221811.
70. Siersbæk M., Varticovski L., Yang S., et al. *High fat diet-induced changes of mouse hepatic transcription and enhancer activity can be reversed by subsequent weight loss*. *Sci Rep*. 2017 Jan 10;7:40220. doi: 10.1038/srep40220. PMID: 28071704; PMCID: PMC5223143.
71. Ma J., You D., Chen S., et al. *Epigenetic association study uncovered H3K27 acetylation enhancers and dysregulated genes in high-fat-diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in rats*. *Epigenomics*. 2022 Dec;14(23):1523-1540. doi: 10.2217/epi-2022-0362. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36851897.
72. Nammo T., Udagawa H., Funahashi N., et al. *Genome-wide profiling of histone H3K27 acetylation featured fatty acid signalling in pancreatic beta cells in diet-induced obesity in mice*. *Diabetologia*. 2018 Dec;61(12):2608-2620. doi: 10.1007/s00125-018-4735-7. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30284014.
73. Becares N., Gage M.C., Voisin M., et al. *Impaired LXRA Phosphorylation Attenuates Progression of Fatty Liver Disease*. *Cell Rep*. 2019 Jan 22;26(4):984-995.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2018.12.094. PMID: 30673619; PMCID: PMC6344342.
74. Gao J., Wei B., Liu M., et al. *Endothelial p300 Promotes Portal Hypertension and Hepatic Fibrosis Through C-C Motif Chemokine Ligand 2-Mediated Angiocrine Signaling*. *Hepatology*. 2021 Jun;73(6):2468-2483. doi: 10.1002/hep.31617. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33159815; PMCID: PMC8102654.
75. Akhter N., Kochumon S., Hasan A., et al. *IFN- γ and LPS Induce Synergistic Expression of CCL2 in Monocytic Cells via H3K27 Acetylation*. *J Inflamm Res*. 2022 Jul 27;15:4291-4302. doi: 10.2147/JIR.S368352. PMID: 35923906; PMCID: PMC9343018.

76. Liu X., Xu J., Rosenthal S., et al. Identification of Lineage-Specific Transcription Factors That Prevent Activation of Hepatic Stellate Cells and Promote Fibrosis Resolution. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1728-1744.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.027. Epub 2020 Jan 23. PMID: 31982409; PMCID: PMC7252905.

77. Garbuzenko D.V. Mechanisms of Epigenetic Regulation in the Fibrogenic Activation of Hepatic Stellate Cells in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Gene Expression* 2024;23(1):31-43. doi: 10.14218/GE.2023.00090.

78. Assante G., Chandrasekaran S., Ng S., et al. Acetyl-CoA metabolism drives epigenome change and contributes to carcinogenesis risk in fatty liver disease. *Genome Med*. 2022 Jun 23;14(1):67. doi: 10.1186/s13073-022-01071-5. Erratum in: *Genome Med*. 2023 May 18;15(1):38. PMID: 35739588; PMCID: PMC9219160.

79. Guo Y., Miao X., Sun X., et al. Zinc finger transcription factor Egr1 promotes non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep*. 2023 Mar 9;5(6):100724. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100724. PMID: 37234276; PMCID: PMC10206499.

80. Kong M., Chen X., Lv F., et al. Serum response factor (SRF) promotes ROS generation and hepatic stellate cell activation by epigenetically stimulating NCF1/2 transcription. *Redox Biol*. 2019 Sep;26:101302. doi: 10.1016/j.redox.2019.101302. Epub 2019 Aug 15. PMID: 31442911; PMCID: PMC6831835.

81. de Conti A., Dreval K., Tryndyak V., et al. Inhibition of the Cell Death Pathway in Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)-Related Hepatocarcinogenesis Is Associated with Histone H4 lysine 16 Deacetylation. *Mol Cancer Res*. 2017 Sep;15(9):1163-1172. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0109. Epub 2017 May 16. PMID: 28512251.

82. Pogribny I.P., Dreval K., Kindrat I., et al. Epigenetically mediated inhibition of S-adenosylhomocysteine hydrolase and the associated dysregulation of 1-carbon metabolism in nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma. *FASEB J*. 2018 Mar;32(3):1591-1601. doi: 10.1096/fj.201700866R. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29127188; PMCID: PMC6137451.

Отримано/Received 13.01.2025

Рецензовано/Revised 20.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 03.03.2025 ■

Information about authors

Aleksandr Abaturov, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Anna Nikulina, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; phone: +380 (99) 978-16-59; <https://orcid.org/0000-0002-8617-9341>

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.

O.E. Abaturov, A.O. Nikulina

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Histones post-translational modifications associated with the development of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. Part 3. Histone acetylation

Abstract. Based on the analysis of literature sources from the Pubmed, MEDLINE, The Cochrane Library, Embase databases, the authors of the article highlight general provisions regarding histone acetylation. They emphasize that it is acetylation of the lysine residue that is the key post-translational modification of histones by epigenetic mechanisms of gene expression regulation. To date, at least 2000 human proteins have been identified that can be modified at lysine residues by acetylation. About 1000 proteins in human liver tissue undergo modification by lysine acetylation. Acetylation is mediated by histone acetyltransferases (HAT/KAT) and is usually associated with active gene transcription due to its ability to decondense chromatin. In contrast, histone deacetylases (HDAC/KDAC) remove the acetyl group from the lysine residue of histones and, thus, restore the compact form of chromatin. The acetylation state of target sites is determined by the balance of activity between the processes of acetylation and deacetylation of the N-terminal regions of histone molecules. Histone hyperacetylation can be caused by both increased HAT/KAT activity and decreased HDAC expression.

Histone acetyltransferases catalyze the transfer of an acetyl group from acetyl-CoA to the epsilon-amino group of lysine, neutralizing the positive charge of lysine and weakening the interaction between histones and the DNA molecule. Histone acetylation is always associated with chromatin opening and activation of gene transcription. The authors emphasize that an increase in the representation of acetylated markers is associated with the progression of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD). A particularly high level of acetylation (hyperacetylation) in MAFLD is noted at sites K9, K14 and K18 of histone 3. Today, epigenetic mechanisms that determine the state of histone acetylation in the region of certain genes are considered as potential targets for drug treatment. Studying the influence of histone acetylation on morphological changes in tissue and the development of metabolic disorders is the basis that will allow developing effective epigenetic methods for treatment of patients with MAFLD.

Keywords: obesity; metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; histone acetylation

Чабан М.П.¹, Шевцова З.І.², Гапонов В.В.³

¹ Дніпропетровська обласна універсальна наукова бібліотека
ім. Первоучителів слов'янських Кирила і Мефодія, м. Дніпро, Україна

² ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

³ Дніпровський державний медичний університет МОЗ України, м. Дніпро, Україна

Родина Крикентів: з Литви — на береги Дніпра

Резюме. У статті йдеться про складний життєвий шлях представників родини Крикентів німецького походження. Голова родини, Карл Крикент, працював на металургійному заводі в місті Кам'янське, що на Катеринославщині-Дніпропетровщині. У родині росло четверо синів: Оскар, Рудольф, Альфред та Едмунд. Троє старших братів присвятили себе медичній справі, самовіддано працювали в різних медичних закладах. Тільки наймолодший, Едмунд, обрав інженерну ниву. Про кожного з них подана окрема розповідь. Окрема увага приділяється їхнім нащадкам, зокрема Марині Тихомировій (онуці Оскара Крикента), яка поділилася своїми краєзнавчими розвідками й родинними спогадами.

Ключові слова: родина Крикентів; брати Крикенти: Оскар, Рудольф, Альфред та Едмунд; німецьке походження; медичні заклади; Марина Тихомирова; місто Кам'янське; Катеринославщина-Дніпропетровщина

Серед когорти лікарів німецького походження на Придніпров'ї вирізняється родина Крикентів. Долю своїх пращурів старанно вивчає Марина Юріївна Тихомирова — онука Оскара Карловича Крикента, за фахом — викладач англійської мови. Від неї ми й отримали, як то кажуть, з перших рук, інформацію про розгалужений рід Крикентів.

Як потрапили Крикенти до Катеринославщини

Батько наших героїв, Карл Рудольф Крикент, німець за походженням, був уродженцем міста Паневежис Ковенської губернії (сучасна Литва). Юнаком Карл почав працювати в Польщі: у майстернях, на будівництві залізниці, а згодом — як слюсар на заводі «Лильпоп Рау сі Левенштейн» у Варшаві. У травні 1886 року в результаті об'єднання «Товариства Варшавського сталеливарного заводу» (знаходився на межі банкрутства) і бельгійської компанії «Коккеріль» було створено Південно-Російське Дніпровське металургійне товариство. Двадцять сім відсотків капіталу в ньому належало французьким компаньйонам. Новостворене підприємство перевели до України, на береги Дніпра. Фабриканти-акціонери купили землю в громади села Кам'янське й почали

будівництво заводу. 2 березня 1889 року задули першу домну, що стало датою заснування цього промислового підприємства.

З Варшави до Кам'янського перевезли оснащення, переїхав і кваліфікований персонал. Серед них опинились і Крикенти. Карл Рудольфович працював майстром другого ремонтного відділення заводу впродовж сорока років, аж до виходу на пенсію в 1930 році. Його дружина, також німкеня, Ольга Адольфівна Нойяр, не працювала, вела домашнє господарство. У родині росло четверо синів: Оскар, Рудольф, Альфред та Едмунд. Троє старших братів присвятили себе медичній справі, тільки наймолодший, Едмунд, обрав інженерну ниву. Кожен з них потребує окремої розповіді.

Оскар Крикент (1897–1975)

Оскар народився 17 березня 1897 року. Скінчив класичну гімназію в Кам'янському зі срібною медаллю й у 1915 році вступив на медичний факультет Новоросійського університету в Одесі. Через політичні події (революція, Громадянська війна) навчання тимчасово було перервано, і юнак поїхав додому, в Кам'янське. Тоді там лютувала епідемія холери. Студенту-медику довелося брати участь у її ліквідації, набувати досвіду.



Кам'янське. Працівники другого епідемічного бараку: фельдшер Васильєв, медсестра Фаня Ізраїлівна Котова, фельдшер Іван Потоцький (другий зліва, сидить), медсестра Марія Костянтинівна Касперович (крайня зліва), фельдшер Рахель Львівна Перелюбська, завідувачий баракком Оскар Карлович Крикент (у білому кітелі), медсестра Ксенія Іванівна Пучкова. 1922 рік

Здобувши все ж таки вищу медичну освіту, Оскар працював у протихолерному загоні Пересипського району міста Одеси.

Молодий фахівець продовжив професійний шлях на Катеринославщині–Дніпропетровщині. У рідному Кам'янському Оскар Крикент у різні часи працював педіатром, завідувачим терапевтичного відділення 1-ї робітничої лікарні, очолював лабораторію робітничої поліклініки, керував консультативним пунктом «Охматдиту».

Щодо особистого життя. Оскар Карлович мав перший нетривалий шлюб з медсестрою Марією Костянтинівною Касперович. У квітні 1935 року він одружився вдруге з лікарем-педіатром Марією Мавриківною Островською-Киянець (1900–1944), випускницею Дніпропетровського медінституту. Оскар і Марія вважали себе учнями професора Михайла Руднева. У 1944 році Марія брала участь у ліквідації епідемії, заразилася тифом і померла в Омській лікарні. Її брат Павло був одружений з Тетяною Соколовою. Тетянин батько, Сергій Юрійович Соколов, став засновником курорту в місті Сочі, де успішно боровся з епідемією малярії.

У 1928 році Оскар Карлович переїхав до Харкова. Упродовж трьох років працював ординатором дитячої клініки Харківського медінституту. Повернувшись до

Дніпропетровська, у 1931–1940 роках обіймав посаду асистента дитячої клініки Дніпропетровського інституту «Охматдиту» та одночасно був асистентом Дніпропетровського інституту удосконалення кваліфікації лікарів. З 1941 року (після ліквідації «Охматдиту») став асистентом кафедри педіатрії медінституту. За 10 років роботи в клініках трьох інститутів міста на Дніпрі (1931–1941) мав 26 наукових праць. У 1936 році за сукупністю наукових робіт йому присвоїли вчений ступінь кандидата медичних наук [1].

Про високі професійні здібності та людяність Оскара Карловича Крикента свідчать спогади таромчанки Таїси Михайлівни Лоян-Шевцової (матері Зої Шевцової — співавторки цього нариса): «Восьмирічною дівчинкою я захворіла на менінгіт. Мене відвезли до інфекційної лікарні в Дніпропетровськ, де я заразилася ще й черевним тифом, а згодом дифтерією. Тільки високий професіоналізм Оскара Карловича мене врятував. Пізніше, здобувши вищу фармацевтичну освіту і працюючи в контрольно-аналітичній лабораторії при аптекоуправлінні в Дніпропетровську, я випадково зустрілася з лікарем Альфредом Крикентом у Вільних Хуторах. Туди я поїхала у відрядження. Те, що вони брати, збагнула через рідкісне прізвище. Я попросила Альфреда Карловича передати братові мою щире подяку за врятоване життя» [2].



**Марія Маврикіївна
Островська-Киянець**



**Професор Михайло
Руднів. 1925 рік**



**Адель Крикент.
1954 рік**



**Гімназист Рудольф
Крикент**

Під час Другої світової війни Оскар Крикент зі співробітниками інституту та родиною (дружиною Марією, дочкою Ольгою та тещею) евакуювався до Ставрополя. Крикент працював асистентом кафедри дитячих хвороб об'єднаного Ставропольського і Дніпропетровського медінститутів. Як німець, не unik репресій: потрапив до трудармії в місто Кізел Молотовської області (сучасна Пермська). Родина залишилася в Казахстані. Під час ліквідації епідемії його дружина Марія Маврикіївна заразилася тифом, який ускладнився тяжким психозом, і померла. Донечка Оля лишилася без батьків. Повернувшись із трудармії, Оскар не застав у живих ні дружину, ні тещу. Почав працювати районним педіатром у місті Булаєво Північно-Казахстанської області.

У 1945 році Оскар Карлович одружився втретє з Адель Альфонсівною Брейте. Вона виявилася землячкою — родом з Кам'янського. Оскар і Адель навіть мешкали по сусідству в будинках № 3 і 4 у Банному провулку, але їхні долі зійшлися тільки в далекому Казахстані. У 1948 році Крикенти переїхали до Петропавловська на півночі Казахстану, потім до Семіпалатинська, де Оскар викладав курс дитячих хвороб у місцевому медичному училищі. Так звана тимчасова евакуація виявилася довжиною в чотирнадцять років. Тільки в жовтні 1955 року Крикентам вдалося повернутися до Дніпропетровська. Оскар Карлович став завідувати кафедрою госпітальної педіатрії. Його лікарський стаж становив 50 років (1919–1969), педагогічний — 48 років (1928–1969), а ще він постійно займався громадською роботою. Для науковця Оскара Крикента на першому плані завжди була допомога хворій людині.

Його дочка Ольга продовжила династію медиків, стала лікарем-педіатром. Її чоловік, доцент Юрій Петрович М'ясоїд, довгі роки викладав у медичному інституті на кафедрах дитячих хвороб, пропедевтики дитячих хвороб, факультетської педіатрії. Нині очолює кафедру акушерства, гінекології та педіатрії в недержавному вищому навчальному закладі «Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини». Займається і громадською роботою — голова ради ветеранів вишу.

Подружжя М'ясоїдів виховало двох дочок. Старша, Марина, обрала професію філолога-викладача. Разом з чоловіком Полом виростили двох дітей: Михайла і Марію-Адель. Друга онучка Оскара Крикента, Катерина, отримала спеціальності філолога та економіста. Разом з чоловіком Дмитром виховують дочку Діану.

Адель Брейте (1906–1981) — дружина Оскара Крикента

Адель Альфонсівна Брейте народилася 10 жовтня 1906 року в селі Кам'янському Катеринославської губернії. Вона була наймолодшою із семи дітей. Її батько, Альфонс Вільгельмович, працював вальцювальником на Дніпровському заводі, пізніше його перевели до другого ремонтного відділення. Мати, Кароліна Терпінська (1863–1954), займалася пранням білизни. Члени родини вважали себе німцями за національністю і належали до лютеранського віросповідання, але вдома говорили по-польськи. У 1913 році Адель пішла вчитися до заводського училища, яке не скінчила через несприятливі матеріальні обставини. У 1922–1925 роках дівчина навчалася в педагогічному технікумі. Після його закінчення працювала вчителькою молодших класів у середній школі в селі Підгороднє.

Через два роки, у 1927 році, Адель вирішила стати лікаркою і вступила до Дніпропетровського медінституту. Її однокурсницею була Зоя Сотська. Вони стали близькими подругами. У роки Другої світової Зоя Андріївна брала активну участь у підпільній антифашистській роботі й була присутньою на підписанні Акту про капітуляцію Німеччини в 1945 році. У повоєнний час професор Зоя Сотська викладала в Дніпропетровському медінституті на кафедрі мікробіології.

На їхньому курсі навчався й Іван Руднів (син професора-педіатра Михайла Руднева). Іван Михайлович також став професором, завідувачем кафедри госпітальної педіатрії в Київському медінституті. Його призначили опонентом у Юрія М'ясоїда на захисті дисертації, але професор раптово помер у розквіті творчих сил. А ще Адель товаришувала з Елеонорою Марковською, яка згодом захистила кандидатську дисертацію і працювала доцентом у Дніпропетровському медичному інституті.

Випускницю 1931 року Адель Брейте залишили на кафедрі патологічної фізіології як аспірантку. Її науковим керівником став Федір Матвійович Брікер. У березні 1935 року Адель Альфонсівна захистила кандидатську дисертацію на тему «Вплив гормонів на проникнення аденокарциноми Ерліха для магнію» (опублікована в збірнику «Питання експериментальної терапії злоякісних пухлин», Держлітвидав УРСР, 1936). З лютого 1932 по серпень 1941 року молода наукова співробітниця працювала на посаді асистента на кафедрі патологічної фізіології ДМІ й опублікувала понад десять наукових робіт.

У 1930 році жінка вийшла заміж за Івана Дмитровича Терешина — асистента кафедри теплотехніки металургійного інституту. Подружжя виховувало Лілі Нейбрандт (племінницю Адель Альфонсівни). Чоловік і племінниця хворіли на туберкульоз. Під час Другої світової, у серпні 1941 року, Іван Терешин із сім'єю евакуювалися до міста Ворошиловська (нині Ставрополь). Там Адель Альфонсівна працювала на кафедрі нормальної фізіології об'єднаного медінституту, Ворошиловського та Дніпропетровського.

28 серпня 1941 року вийшов Указ Президії Верховної Ради СРСР про переселення німців, які проживають у районах Поволжя. У жовтні 1941 року Адель переїхала до Північного Казахстану, де працювала лікарем і викладачем фізіології в середній школі та зоотехнічному ветеринарному технікумі в селах Радянське і Покровка (1941–1945). Її перший чоловік, Іван Терешин, влаштувався контролером із заготівлі будівельного матеріалу. Ця робота виявилася йому не під силу. Адель повезла хворого чоловіка на бричці до лікарні, намагаючись врятувати, але даремно. Він помер 13 жовтня 1943 року. Через 80 днів від туберкульозу легенів і гортані покинула цей світ її племінниця Лілі Вільгельмівна.

Невдовзі Адель зустрілася з лікарем Оскаром Крикентом, таким же засланим, вдівцем, який виховував маленьку дочку Олю. З 1945 по 1948 рік жінка завідувала малярійною станцією та викладала фізіологію в Курильській школі-десятирічці. У 1948 році за наказом облздороввідділу її перевели на роботу в Петропавловську фельдшерсько-акушерську школу. Там вона працювала завучем і викладачем фізіології та патології. Через чотири роки, а саме в 1952 році, невтомна Адель стала викладачем нормальної та патологічної фізіології в Семипалатинському медичному училищі.

У 1953 році були зняті обмеження для спецпереселенців, і в 1955 році Крикенти нарешті змогли повернутися в Україну, до Дніпропетровська. З вересня 1955 року і приблизно до 1959 року Адель працювала на посаді асистента кафедри патологічної фізіології медінституту, згодом упродовж трьох років — у Дніпропетровському інституті відновлення трудової експертизи. Адель Альфонсівна була досвідченим викладачем, любила свою справу, мала прекрасну дикцію, дохідливо пояснювала матеріал. Група студентів-випускників подарувала їй фотографію з написом «Тому, хто вчить жити». Адель Крикент померла 4 лютого 1981 року від ішемічної хвороби серця. Похована поряд із чоловіком Оскаром на Сурсько-Литовському кладовищі в Дніпрі.



**Лікар Рудольф Крикент. Дніпродзержинськ.
1950-ті роки**

Рудольф Крикент (1898–1963)

Другий із братів Крикентів, Рудольф, народився 1 червня 1898 року. Скінчивши із золотою медаллю гімназію в Кам'янському, юнак пішов слідами старшого брата — 1916 року вступив на медичний факультет Новоросійського університету в Одесі. Здобувши вищу освіту, у 1922–1923 роках працював у дерматовенерологічному інституті ім. Є.С. Главче в Одесі. У 1923 році повернувся до рідного Кам'янського, працював хірургом у 1-й робітничій лікарні.

Подальший його шлях пов'язаний з Дніпропетровським медичним інститутом (ДМІ). У 1926–1929 роках обіймав посаду ординатора пропедевтичної хірургічної клініки. Успішно скінчивши ординатуру, поїхав у село набувати практичного досвіду в Адамівській лікарні. У 1930 році молодого науковця обрали асистентом факультетської клініки ДМІ. Згодом доля привела його на Донеччину: працював хірургом у Малоянисольській лікарні (нині Нікольський район Донецької області) до 1934 року. Повернувшись на Дніпропетровщину, став асистентом кафедри загальної хірургії. У 1936 році захистив кандидатську дисертацію на тему «Изменения со стороны сосудистой системы при спинномозговой анестезии». У 1939 році переїхав до Харкова, працював у медичному інституті.

Його дружиною стала Олена Миколаївна Харитонova (1902–1959), родом із Кам'янського. Працювала окулістом. Дітей подружжя не мало. Добре відоме в революційному Кам'янському ім'я її брата Івана Харитонova. Комунара розстріляли білогвардійці в 1919 році. Похований на місці, де нині стоїть пам'ятник Прометею.

Почалася Друга світова. Рудольф Крикент із січня по квітень 1940 року служив начальником евакогоспіталю. 18 жовтня 1941 року його, як німця, заарештувала слідча група НКВС УРСР. Звинувачення полягали в порушенні світломаскування під час нальотів ворожих літаків, нелегальному зберіганні радіопередавача і використанні його зі шпигунською метою. Рудольф Крикент доводив безглуздість цих звинувачень, але даремно. Його відправили по етапу з прифронтової смуги до Татарської АРСР з позбавленням волі у виправно-трудовому таборі



**Корпус колишньої земської лікарні —
маєтку «Романове». 2013 рік**

на 8 років. Незаслужене покарання відбував у Івдель-табі НКВС (Івдель — місто у Свердловській області). Учорашний вузівський викладач лікував зеків і місцеве населення. Омріяної амністії медик дочекався в серпні 1947 року, коли перебував у виправно-трудовій колонії міста Казані [3].

Рудольфу Крикенту вдалося повернутися в Україну. Працював хірургом у Дніпродзержинську, в 1-й міській лікарні, з 1955 року — завідував відділенням. У середині 1950-х років відновив роботу наукового медичного товариства в рідному місті.

У 1956 році прийшла довгоочікувана реабілітація. Тільки після цього його допустили до викладання у вищій школі. Того ж року призначили доцентом кафедри госпітальної хірургії Дніпропетровського медінституту, де він працював під керівництвом професора Д.П. Чухрієнка. У 1961–1963 роках Рудольф Карлович очолював кафедру загальної хірургії. За його ініціативи відкрили перше в області опікове відділення. Наукові розвідки вченого у сфері судинної, торакальної та пластичної хірургії, травматології та урології мали оригінальний характер, сприяли розвитку науки й практичної медицини. Людина високої культури, він досконало володів німецькою, французькою і латинською мовами, що дозволяло йому працювати з оригіналами іноземної літератури і використовувати їх у навчальному процесі та науковій діяльності. Його безмежно поважали колеги й студенти [4].

Лікар Адамівської лікарні Віктор Євlampійович Гогунський з теплотою згадував роки навчання в Дніпропетровському медінституті. Ось яким запам'ятався йому викладач Р.К. Крикент: «Суворий, але добрий, часто жартував, використовував у розмові влучні фрази по-українськи, дохідливо пояснював матеріал, приваблював до себе доброзичливістю, тримався просто — кожний студент міг звернутися до нього із запитанням». Помер знаний хірург і науковець 9 вересня 1963 року. Похований на Запорізькому цвинтарі в місті Дніпрі.

Про Адамівську лікарню

Із 17 вересня 1929 року до 27 березня 1930 року Рудольф Крикент працював в Адамівській лікарні Криничанського району, історія якої виявилася багатою на події. Тому вирішили про неї розповісти.

Розташовувалася лікарня на території колишньої панської садиби. Хто був першим її господарем, невідомо. У 1859 році її купив титулярний радник Юрій Олександрович Романов, тому вона отримала назву «Романове». У 1909 році земство придбало в дворян Романових садибу й пристосувало її під лікарню на 12 ліжок. У радянський час тут продовжував функціонувати медичний заклад.

Під час Другої світової війни в колишньому земському маєтку переховувалися від окупантів родини відомих лікарів. Про це збереглися спогади учасників тих подій: директора Дніпропетровського базового медичного училища Костянтина Олександровича Мороза, директора місцевої школи Миколи Олександровича Шахматова, доцента кафедри акушерства і гінекології Дніпропетровського медінституту Олександра Миколайовича Правосудовича. Дід останнього, військовий лікар Олександр Олександрович Кучеренко, виявився одним з небагатьох нагороджених орденом Святого Георгія під час російсько-японської війни. А ще Олександр Кучеренко став першим головним лікарем дитячої лікарні в Катеринославі. Медичний заклад збудували на кошти померлого в 1910 році відомого мецената-купця Івана Мартиновича Алексеєнка. Нині це дитяча лікарня № 3 ім. М.Ф. Руднева (раніше — ім. І.М. Алексеєнка). Уродженцем Адамівки був і Микола Якович Хорошманенко — професор, ректор Дніпропетровського медінституту в 1959–1964 роках [5].

На жаль, доля Адамівської лікарні плачевна. У результаті медичної реформи медзаклад виселено з його стін, не здійснились і плани передачі комплексу під чоловічий монастир. Історична пам'ятка руйнується. Під загрозою знищення й усипальниця Романових на мальовничому березі річки Базавлук.

Альфред Крикент (1902–1982)

Третій із братів, Альфред Карлович, народився 4 вересня 1902 року. Після закінчення Кам'янської класичної гімназії в 1920 році вступив на медичне відділення індустріального технікуму (нині Дніпровський державний технічний університет у Кам'янському). Через рік, у 1921 році, у зв'язку з реорганізацією (ліквідацією відділення) юнака перевели до Одеського медінституту (колишній Новоросійський університет), де вже навчалися його старші брати — Оскар і Рудольф. Юнаки мешкали в районі Пересипу. Матеріальний стан був незадовільний, тому підробляли вночі сторожами. У 1925 році Альфред скінчив медичний інститут. У своїй дипломній роботі на тему «К вопросу о консервативных методах лечения сгибательных контрактур коленного сустава (при туберкулезном поражении его)» використав 11 джерел російською мовою, 18 монографій і статей німецькою [6]. Інтернатуру проходив у рідному Кам'янському, в 1-й робітничій лікарні як ординатор хірургічного відділення.

У 1928–1932 роках Альфред Карлович працював ординатором хірургічного відділення Верхньодніпровської районної лікарні. У травні голодного 1932 року медик разом з родиною переїхав до села Вільні Хутори. Його призначили головним лікарем Вільнохутірської лікар-



**Лікар
Альфред Крикент**



**Лідія Альфредівна
Крикент (у заміжжі
Курсинська)**

ні, побудованої земством у 1914 році. Як блискучий хірург, Альфред надавав медичну допомогу населенню впродовж 30 років (до 1962 року). Під час його роботи стаціонар розширився з 20 ліжок до 50. Була побудована електростанція, що давала світло лікарні та всій місцевій інфраструктурі (клубу, школі, сільраді, МТС, крамницям, навіть деяким будинкам колгоспників, розташованим у центрі). Водопровід оснастили електромотором, біологічну очисну станцію включили в загальну каналізаційну мережу. У 1937 році керований Альфредом Карловичем колектив Вільнохутірської лікарні відзначили в районі, а самого головного лікаря нагородили цінним подарунком — патефоном.

Під час Другої світової війни на корпусі інфекційного відділення висів напис російською та німецькою мовами: «Тиф». Насправді серед хворих перебували поранені червоноармійці. Траплялися й такі випадки: лікар виконував нібито хворим операцію (зокрема, апендектомію), аби запобігти їх вивезенню до Німеччини. Одна з вулиць у Вільних Хуторах нині носить ім'я Альфреда Крикента [7].

Його дружина, Ксенія Іванівна (у дівочтві Пучкова), народилася в Кам'янському в 1902 році. У родині Пучкових було десятеро дітей, у живих залишилося п'ятеро. Ксенія почала працювати з 14 років. Закінчила курси для медсестер у Катеринославі. Працювала в 1-й Кам'янській робітничій лікарні, де познайомилася з Альфредом Крикентом і вийшла за нього заміж. Альфред Карлович усиновив її хлопчика Валентина. Родина Крикентів переїхала до Верхньодніпровська, де в 1930 році у них народилася спільна дочка Лідія. Дівчина виросла, скінчила Дніпропетровський медінститут, обіймала посаду лікаря-терапевта. Її чоловіком став Володимир Курсинський (син відомого в Кам'янському лікаря Олексія Даниловича).

Валентин Альфредович Крикент (1923–2004) працював на металургійному заводі в Дніпродзержинську. Його син, Ігор Валентинович, захистив докторську дисертацію і працює в Дніпровському державному технічному університеті в Кам'янському. Ксенія Іванівна опікувалася хворими як медсестра до 1956 року, коли пішла на пенсію. Вона була щаслива в шлюбі й говорила, що «прожила за всіх жінок».

У 1962 році Крикенти переїхали до селища Дніпровське того ж району. Альфред Карлович очолював хірургічне відділення впродовж 20 років (до 1982 року). Ксенія Іванівна господарювала вдома. Померла 9 квітня 1982 року. Альфред Карлович на той час лежав у лікарні в Дніпропетровську. Він не знав про смерть дружини, йому ніхто не наважувався про це сказати. Старий лікар уникав розмови на цю тему, але, мабуть, відчував недобре, бо помер через три дні того ж 1982 року. До речі, обоє скінчили свій земний шлях о 15 годині 30 хвилин.

Про Вільнохутірську лікарню

Альфред Карлович працював у Вільнохутірській лікарні впродовж тридцяти років (з травня 1932 по 1962 рік). Наведемо відомості про цей край і медичний заклад. Село Вільні Хутори знаходиться біля мальовничих краєвидів річки Самоткань. 1859 рік — офіційна дата його заснування. Станом на 1886 рік село належало до Верхньодніпровського повіту Катеринославської губернії (нині Кам'янського району Дніпропетровської області).

У 1903 році громада села звернулася до Верхньодніпровської повітової земської управи з клопотанням про відкриття лікарні або лікувального пункту. У 1912 році була відкрита лікарняна дільниця, а в серпні того ж року почала функціонувати амбулаторія в будівлі цер-



Колектив Вільнохутірської лікарні. Середній ряд: третій — Альфред Крикент, четвертий — І.М. Піскун



Вільнохутірська лікарня. Господарчий корпус. 1937 рік



**Фельдшер
Іван Кармазин**



**Едмунд — молодший
із братів Крикентів.
1928 рік**

ковно-парафіяльної школи. Сільський сход виділив для медичного закладу чотири десятини землі. План будівництва підписали земські лікарі Володимир Семенович Татаринів і Олександр Микитович Марзеєв. Будівля була майже закінчена, коли почалася Перша світова війна [7].

Земське зібрання прийняло рішення про організацію лазарету на 20 поранених у ще не добудованій споруді. Для місцевого населення виділили заразний барак на 5 ліжок. Першим головним лікарем працював Микола Костянтинівич Смородинцев. Після його смерті в 1923 році стаціонар закрили. Надалі у Вільних Хуторах працювало багато достойних медиків, які потребують окремих розповідей.

За спогадами онуки місцевого фельдшера Івана Сильвестровича Кармазина (1881–1954), він народився на Полтавщині, в селі Орлик (нині знаходиться під водами Кременчуцького водосховища) [8]. Його батько Сильвестр нагадував козака Чуба з повісті Миколи Гоголя «Ніч перед Різдом». Усе в господарстві трималося на його дружині Ганні. Вона виявилася досить відомою на Полтавщині знахаркою. Їхні дочки цим не цікавилися, але сини, Іван і Андрій, стали медиками. Андрій після революції здобув вищу медичну освіту і працював лікарем в Орлику. Старший Іван став фельд-

шером. У Верхньодніпровському повіті почав працювати з 23 червня 1909 року. Маючи військову посаду ротного, пройшов Першу світову війну. У повоєнний час повернувся на батьківщину, до Верхньодніпровщини. Його робота мала якийсь зв'язок із залізницею, бо носив кашкет залізничника. Іван Кармазин збирав лікарські рослини, а деякі сам вирощував. Багато працював: надавав медичну допомогу хворим в амбулаторії та вдома. Умів лікувати зуби й навіть приймав пологи. Помер від геморагічного інсульту в серпні 1954 року. Похований у Дніпропетровську.

У 1970 році на базі Вільнохутірської лікарні відкрили кістково-туберкульозний санаторій. Понад чверть століття там головував Веніамін Пилипович Шоколо. Подвижник зробив ремонт у медзакладі й активно продовжував традиції своїх попередників. На жаль, помер 23 вересня 2017 року. Санаторій на 30 ліжок ще продовжував функціонувати, приїздив лікар із Дніпропетровська. Нині заклад зачинено, хоча будівлю охороняють. Будинок головного лікаря приватизований і має інших власників.

Едмунд Крикент (1904–1938)

Найтрагічніша доля спіткала молодшого з братів. Едмунд Крикент народився 25 серпня 1904 року в Кам'янському. Сім'я мешкала в Нижній колонії, де жили фахівці середньої ланки. З 1913 по 1920 рік хлопець вчився в місцевій чоловічій гімназії, де приблизно в ті ж роки здобував освіту майбутній генсек Леонід Брежнев. Як і старші брати, Едмунд мріяв про фах лікаря. Проте з батьками на той час залишався тільки він, наймолодший, і вони, напевне, не хотіли відпускати його з дому. Правда, спочатку юнак все ж подав заяву про прийом на медичне відділення місцевого технікуму, а після його реорганізації, коли медичне відділення ліквідували, був змушений вступати на механічне. Технікум на той час мав право випуску інженерів вузької спеціальності й нині вважається попередником сучасного технічного університету. Отже, у 1926 році Едмунд здобув фах інженера-металурга вальцювального виробництва. Він був одним із кращих студентів першого випуску технічного вишу (його диплом мав но-



**Головний лікар санаторію Веніамін Шоколо
у своєму кабінеті**



**Центральний вхід до кістково-туберкульозного
санаторію. 2007 рік**



**Крикенти-гімназисти —
Рудольф, Альфред, Оскар, Едмунд**

мер шість). З 1926 по 1937 роки працював начальником вальцювально-токарного цеху і головним калібрувальником заводу ім. Держинського. Одночасно займався й викладацькою діяльністю в місцевому виші.

14 грудня 1937 року Едмунда Крикента заарештували. На той час він проживав зі своїми батьками в Дніпродзержинську по вул. Інститутській, 2, кв. 16. У своїй кімнаті любив працювати над кресленнями. За родинними спогадами, напередодні арешту співробітники НКВС взяли Едмунда як понятого до сусідів по будинку. А вже наступної ночі прийшли за ним самим. Під час арешту та обшуку енкаведисти жодного криміналу не знайшли, але забрали з шифон'єра новий костюм голови родини Карла Рудольфовича замість ношеного одягу Едмунда.

Невдовзі після арешту Едмунда слідчі приїхали до його брата Альфреда, який тоді очолював лікарню у Вільних Хуторах. Допит співробітників медзакладу, насамперед фельдшера Івана Михайловича Піскуна, тривав усю ніч, але ніхто не обмовив свого головного лікаря. Батьки не наважувалися йти до НКВС, щоб дізнатися про долю Едмунда. Тоді відправили підлітка Валентина Крикента (сина Альфреда). Валентину сказали в НКВС, що його дядько виконує урядове завдання і працює інженером на Магнітогорському комбінаті. Пізніше, під час війни, до Альфреда Карловича прийшла людина і сказала, що його брат Едмунд помер від пневмонії в таборі. Між братами існували дружні сто-



**Крикенти зі своїм учителем-наставником
В.К. Руденком. Кам'янська робітнич лікарня.
1928 рік**



**Батько Карл Крикент із синами — Альфредом,
Едмундом, Рудольфом і Оскаром. 1936 рік**

сунки, тому портрет Едмунда завжди стояв на письмовому столі Альфреда Карловича. Ні брати, ні батьки свого часу так і не дізналися правди.

Тільки в період розвінчання сталінського свавілля стало відомо, що Едмунда Крикента звинувачували в членстві в неіснуючій антирадянській шпигунсько-диверсійній організації. Через три з половиною місяці після арешту, 31 березня 1938 року, його розстріляли в Дніпропетровську. Лише через 52 роки, а саме 29 січня 1990 року, вирок скасували і справу припинили за відсутністю складу злочину. Отже, виправдали його по смертно. У книзі «Реабілітовані історією» (2008, с. 461) він фігурує як Крикент [9].

Життя Едмунда обірвалося в самому розквіті. За спогадами рідних, він був молодий, розумний, чесний, захоплювався їздою на велосипеді та фотографією (усі сімейні світлинки до 1937 року зроблені його ФЕДом), збирався одружитися. Не залишилося його особистих речей (були конфісковані), невідоме місце поховання, але людина жива, бо про неї пам'ятають нащадки [10].

Отже, представники розгалуженого роду Крикентів вирізнялися високою порядністю, активною життєвою позицією, потягом до освіти, відданістю обраній справі за різних умов і обставин [11].

**Підготовлено за матеріалами
Марини Тихомирової —
онуки Оскара Крикента**

Список літератури

1. Тихомирова М.Ю. Оскар Карлович Крикент. Асклепий. 2007. № 1. С. 207.
2. Лоян М., Шевцова З. Таромське: перегук століть. Д.: Моноліт, 2009. С. 417-418.
3. Українські лікарі. Біобібліографічний довідник. Книга 3. Учасники національно-визвольної боротьби й українського державотворення, репресовані та реабілітовані лікарі України / наук. ред. Любомир Пиріг. Львів, 2008. С. 309-310.
4. Люлько О.В., Бажан Т.О., Лехан В.М. Крикент Р.К. і його роль у розвитку судинної, торакальної хірургії та урології. Медичні перспективи. 1998. Т. III. № 2. С. 105-106.
5. Мясоед Ю.П., Тихомирова М.Ю. Страницы истории Адамовской участковой больницы. Асклепий. 2009. № 1. С. 27-37.
6. М'ясоед Ю.П., Тихомирова М.Ю. Сільський хірург А.К. Крикент. Урологія. 2007. № 2. С. 41-44.
7. Мясоед Ю.П., Тихомирова М.Ю. К истории больницы в селе Вольные Хутора. Асклепий. 2008. № 2. С. 33-35.
8. Врачебно-санитарная хроника Екатеринославской губернии. Екатеринослав. 1916. № 3–12. С. 371.
9. Реабілітовані історією. У 27 томах. Дніпропетровська область. У 2 кн. / Упоряд. Є.І. Бородин, В.В. Ігнатенко, Л.Л. Прокopenko, Р.К. Терещенко. Д.: Моноліт, 2008. Кн. 2. С. 461.
10. Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В. Катеринославські лікарі німецького походження. Гастроентерологія. 2017. Т. 51. № 3. С. 73-79.
11. Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В. З любов'ю і самозреченням. Нариси про лікарів Придніпров'я XIX — першої половини XX століть. Дніпро: Ліра, 2023. С. 421-432.

Отримано/Received 03.01.2025

Рецензовано/Revised 18.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 22.02.2025

Information about authors

M.P. Chaban, Dnipropetrovsk Regional Universal Scientific Library named after the First Slavic teachers Cyril and Methodius, Dnipro, Ukraine
Z.I. Shevtsova, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine
V.V. Gaponov, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: v.gaponov@ukr.net

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

M.P. Chaban¹, Z.I. Shevtsova², V.V. Gaponov³

¹ Dnipropetrovsk Regional Universal Scientific Library named after the First Slavic teachers Cyril and Methodius, Dnipro, Ukraine

² SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

³ Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

The family of Krikents: from Lithuania — to the banks of the Dnieper

Abstract. The article presents the difficult life path of the representatives of the Krikent family of German origin. The head of the family, Karl Krikent, worked at a metallurgical plant in Kamianske, in the Katerynoslav-Dnipropetrovsk region. The family had four sons: Oscar, Rudolf, Alfred, and Edmund. The three older brothers devoted themselves to the medical profession, working selflessly in various medical institutions. Only the youngest, Edmund, chose

the field of engineering. A separate story is presented about each of them. Special attention is paid to their descendants, in particular, Maryna Tykhomyrova (granddaughter of Oscar Krikent) who shared her local history research and family memories.

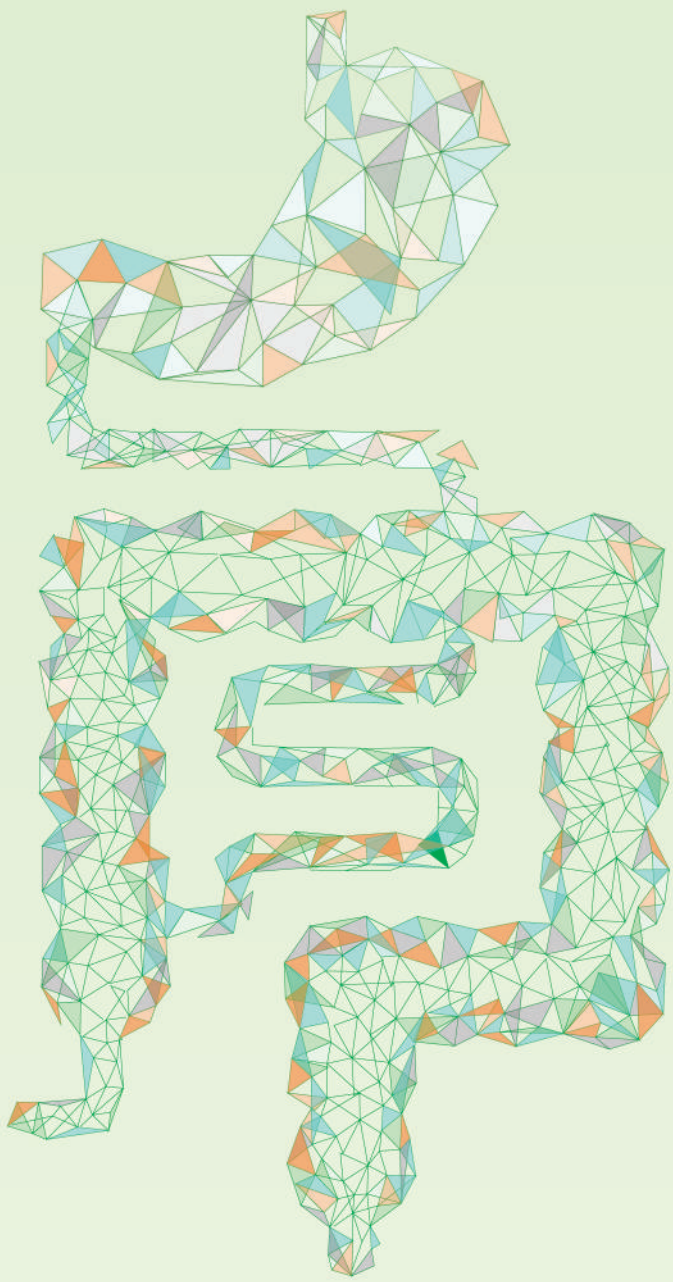
Keywords: the Krikent family; the Krikent brothers: Oscar, Rudolf, Alfred and Edmund; German origin; medical institutions; Maryna Tykhomyrova; Kamianske; Katerynoslav-Dnipropetrovsk region

ПЕНТАСА

месалазин

FERRING
PHARMACEUTICALS

УНІКАЛЬНА
ТЕХНОЛОГІЯ
ДЛЯ БІЛЬШ
НАДІЙНОГО
ВИВІЛЬНЕННЯ



ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПЕНТАСА (PENTASA®)

UA-PA-2500001

Фармакотерапевтична група. Протизапальні засоби, які застосовують при захворюваннях кишечника. Код АТХ А07Е С02.
Діюча речовина: месалазин.
Лікарська форма. РП № UA/4990/03/01; № UA/4990/03/02. Гранули пролонгованої дії. 1 пакетик містить месалазину 1 г або 2 г; по 50, 100 або 150 пакетиків з гранулами по 1 г у картонній коробці. По 60 пакетиків з гранулами по 2 г у картонній коробці. РП № UA/4990/02/01. Таблетки пролонгованої дії. 1 таблетка містить месалазину 500 мг; по 10 таблеток у блистері, по 5 або 10 блистерів у картонній коробці. РП № UA/4990/01/01. Супозиторії ректальні. 1 супозиторій містить месалазину 1000 мг; по 7 супозиторіїв у блистері, по 4 блистери в картонній упаковці. РП № UA/4990/04/01. Суспензія ректальна. 100 мл суспензії містить 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. Для ректальних форм: виразковий проктосигмоїдит та лівобічний коліт (суспензія). Виразковий проктит (супозиторії).
Протипоказання. 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.

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

Пероральні форми. Дозування слід відкоригувати за тяжкістю захворювання. **Дорослі.** Індивідуальне дозування. **Ректальні форми.** Дорослим – супозиторії по 1 г 1-2 рази на добу або 1 клізма перед сном. Перед застосуванням ректальних форм рекомендується випорожнити кишечник.
Передозування. Існує лише обмежений клінічний досвід передозування, який не вказує на наявність ниркової або печінкової токсичності. Специфічного антидота немає, лікування має бути симптоматичним та підтримувальним.

Особливості застосування. Більшість пацієнтів з непереносимістю або гіперчутливістю до сульфасалазину можуть застосовувати препарат без ризику виникнення подібних реакцій. Проте слід з обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам з алергією на сульфасалазин (ризик алергії до саліцилатів). У разі гострих симптомів непереносимості: слізми або гострий біль у животі, гарячка, нестримний головний біль або шкідливий висип – потрібно негайно припинити лікування. 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 легеневиими 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. Дані досліджень месалазину на тваринах не виявили впливу на фертильність.
Побічні реакції. Побічні реакції, що найчастіше спостерігалися у ході клінічних досліджень: діарея, нудота, абдомінальний біль, головний біль, блювання та висип. Іноколи 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 Центр 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 ознайомитися на сайті Державного експертного центру МОЗ України за посиланням <http://www.drz.gov.ua/>.
Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua> або за телефоном +38 (050) 226-91-18
ТОВ «Феррінг Україна»
вул. Авіаконструктора Ігоря Сікорського, 8, БЦ «Флора Парк», Корп. В, офіс 12, м. Київ, Україна, 04112. тел: +380 44 351 1817
ferring.com.ua, www.ferring.com.ua

Гепта-Мерц

L-орнітин-L-аспарат

ОЧІКУВАНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ ТА ЗАХИСТ МОЗКУ^{1,4}



- Відновлює синтетичну та детоксикаційну функції печінки²⁻⁴
- Зменшує показники цитолізу печінки протягом п'яти днів^{1,5}
- Зменшує ступінь енцефалопатії²
- Оригінальний німецький⁶ L-орнітин-L-аспарат



1. Ermolova T. et al., 2009. 2. Korsunskaya I.M. et al., 2008. 3. De Bandt J.P., Cynober L.A., 1998; Zingerenko V.B., 2007; Burtov A.V., Borisov A.Yu., 2008. 4. Мається на увазі зменшення 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. Жарінова В.Ю., Ірчунова К.Н., Бодрецький Л.А. та ін. (2015) Застосування оригінального L-орнітин-L-аспарату у хворих із комплексною кардіоваскулярною патологією і цукровим діабетом 2-го типу. Міжнар. ендокринолог. журн., 8(72): <http://www.mif-ua.com/archive/article/42020>. 6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Bonn, 18. Dezember 2018; 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 ГЕПА-МЕРЦ.

Склад: амп.: 10 мл концентрату містять L-орнітину-L-аспарату 5 г; саше: 1 пакет містить L-орнітину-L-аспарату 3 г. **Фармакотерапевтична група.** Гепатотропні засоби. Код АТС A05BA 06. **Показання для застосування:** амп.: симптоматичне лікування латентної та вираженої енцефалопатії; саше: 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.** Амп.: 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 ампул). Курс лікування визначає лікар залежно від клінічного стану хворого. Саше: вміст 1–2 пакетиків 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 аміаку — синтез сечовини та синтез глутаміну — завдяки амінокислотам орнітину та аспартату. Синтез сечовини здійснюється в нуклеолевонних гепатоцитах, в яких орнітин є активатором двох ферментів: орнітину карбамойл трансферази та карбамойл фосфатсинтетази, а також як субстрат для синтезу сечовини. Глутамін фізіологічно та патофізіологічно 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 зазвичай 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:** амп.: за рецептом; саше: без рецепта. Р.П. МОЗ України: UA/0039/02/01; UA/0039/01/01. **Виробник:** Мерц Фарма ГмбХ і Ко. KGA / Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «АСІНО УКРАЇНА», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконадзора ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел./факс: +38 044 281 2333. **Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.** UA-HEME-IMI-042024-078

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

 **acino**