



ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

www.gastro.org.ua

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY



Збірнику
«Гастроентерологія»

Том 59,
№ 2,
2025

www.mif-ua.com



*“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



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Гастроентерологія Gastroenterology

Gastroenterologia

Збірник наукових статей

Заснований у 1969 році

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 59, № 2, 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, № 2, 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 № 5 від 27.05.2025 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. 9,53.
Тираж 3000 прим. Зам. 2025-gastro-96.

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Свідчення 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, № 2, 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 5 dated 27.05.2025.

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 9,53.
Circulation 3000 copies. Order 2025-gastro-96.

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

Зміст

Contents

Матеріали конференції

Чистик Т.
Запальні і функціональні
захворювання кишечника в Україні:
сучасні можливості і перспективи 7

Proceedings of the Conference

T. Chistyuk
Inflammatory and functional
bowel diseases in Ukraine:
modern opportunities and prospects 7

Оригінальні дослідження

Original Researches

Патологія верхніх відділів
травного каналу

Бабій О.М., Шевченко Б.Ф., Пролом Н.В.,
Галінська А.М., Галінський О.О.
Порушення стравохідно-шлункової
моторної функції як предиктор розвитку
грижі стравохідного отвору діафрагми
у військовослужбовців 10

Демешкіна Л.В.
Взаємозв'язки між емоційним типом
харчової поведінки
та психоемоційним станом хворих
з гастроентерологічною патологією
в умовах дії факторів
воєнного часу в Україні 15

Палій І.Г., Мелашенко С.Г.,
Ксенчин О.О., Яцюк С.О.
Прихильність лікарів первинної ланки
до виконання рекомендацій
з діагностики та лікування диспепсії,
асоційованої з *Helicobacter pylori*:
результати опитування 21

Pathology of Upper
Gastrointestinal Tract

O.M. Babii, B.F. Shevchenko, N.V. Prolom,
A.M. Halinska, O.O. Halinskyi
Impaired esophagogastric
motor function as a predictor
for development of hiatal hernia
in military personnel 10

L.V. Demeshkina
The relationship between emotional
eating behavior
and psychoemotional state of patients
with gastroenterological diseases
under the influence
of wartime factors in Ukraine 15

I.H. Paliy, S.H. Melashchenko,
O.O. Ksenchyn, S.O. Yatsiuk
Adherence of primary care providers
to implementing recommendations
for the diagnosis and treatment
of *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia:
survey results 21

Патологія печінки
і жовчовивідної системи

Діденко В.І., Меланіч С.Л., Кленіна І.А.,
Татарчук О.М., Петішко О.П., Боcharов Г.І.
Нові підходи до діагностики та ведення хворих
на метаболічно асоційовану стеатотичну
хворобу печінки з імунною відповіддю
до SARS-CoV-2 31

Степанов Ю.М., Зінич О.В., Кленіна І.А.,
Шижкань-Шижова К.О., Кушнар'ова Н.М.
Ефективність застосування ліраглутиду
в пацієнтів із метаболічно асоційованою
стеатотичною хворобою печінки
при цукровому діабеті 2 типу 39

Pathology of Liver
and Biliary Excretion System

V.I. Didenko, S.L. Melanich, I.A. Klenina,
O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko, H.I. Bocharov
New approaches to diagnosis and management
of patients with metabolic-associated steatotic
liver disease with immune response
to SARS-CoV-2 31

Yu.M. Stepanov, O.V. Zynych, I.A. Klenina,
K.O. Shyshkan-Shyshova, N.M. Kushnarova
Efficacy of liraglutide in patients
with metabolic-associated
steatotic liver disease
in type 2 diabetes mellitus 39

Мезим®

капсули 10000/25000

порошок із підшлункових залоз (свиней)



ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ПАНКРЕАТИЧНИМИ ФЕРМЕНТАМИ

При порушеннях екзокринної функції підшлункової залози,
що супроводжуються порушенням травлення²

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

МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Склад: діюча речовина: порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ® капсули 10000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопей), мінімальну аміполітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ® капсули 25000: 1 капсула тверда містить порошку з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну аміполітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Підвищена чутливість до діючої речовини, м'яса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ® капсули 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ® капсули 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції** МЕЗИМ® капсули 10000/25000. Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та інші. Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією² для медичного застосування лікарського засобу МЕЗИМ® капсули 10000/25000, затв. наказом МОЗ України від 25.02.2020 № 527, а саме з повним переліком побічних ефектів і особливостей застосування.

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

² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МЕЗИМ® капсули 10000/25000, затв. наказом МОЗ України № 527 від 25.02.2020. РП № UA/6763/01/01 та UA/6763/01/02. UA-Mez-02-2024-V1_press. Затв. 23.02.2024.

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

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Клінічний випадок	Case Report
Степанов Ю.М., Будзак І.Я. Внутрішньостравохідна імпеданс-рН-манометрія: загальні положення, клінічне значення, розбір клінічного випадку 46	Yu.M. Stepanov, I.Ya. Budzak Intraesophageal impedance-pH-manometry: general positions, clinical significance, clinical case analysis 46
Степанов Ю.М., Пролом Н.В., Тарабаров С.О., Бабій О.М., Адамська І.М. Роль високороздільної манометрії в діагностиці патології стравоходу (огляд літератури та власні клінічні спостереження) 54	Yu.M. Stepanov, N.V. Prolom, S.O. Tarabarov, O.M. Babii, I.M. Adamska The role of high-resolution manometry in the diagnosis of esophageal disorders (literature review and personal clinical observations) 54
Огляди та лекції	Reviews and Lectures
Чуклін С.М., Чуклін С.С., Бариляк Р.В. Внутрішньоклітинний кальцій у підшлунковій залозі. Частина 1. Роль у фізіологічній регуляції 63	S.M. Chooklin, S.S. Chuklin, R.V. Baryliak Intracellular calcium in the pancreas. Part 1. Role in physiological regulation 63
Історія медицини	History of Medicine
Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В. Сімейна сага родини Носарів 75	M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov The family saga of the Nosar family 75

Запальні і функціональні захворювання кишечника в Україні: сучасні можливості і перспективи

Практичні питання сучасного лікування пацієнтів із запальними і функціональними захворюваннями кишечника обговорювалися в Яремче 27–28 лютого 2025 року під час медичного форуму «Гастроентерологічна патологія у внутрішній медицині». Захід відбувся під егідою Міністерства охорони здоров'я України, Української асоціації гастроентерологів, Української асоціації медичної освіти, Видавничого дому «Заславський».

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК), до яких відносять виразковий коліт (ВК) і хворобу Крона (ХК), становлять одну з найбільш невіршених і серйозних проблем у сучасній гастроентерології та колопроктології. За даними European Crohn's and Colitis Organisation, у близько 2,2 млн людей в Європі (5 млн у всьому світі) діагностована ця група захворювань. Поряд із ЗЗК іншу, також невіршену проблему сучасної гастроентерології становлять функціональні захворювання кишечника.

З доповіддю «Запальні та функціональні захворювання кишечника в Україні: сучасні можливості та перспективи» виступив доктор медичних наук, професор кафедри терапії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, член правління Української гастроентерологічної асоціації Дорофєєв Андрій Едуардович.

Діагностика та лікування пацієнтів із запальними (виразковий коліт і хвороба Крона) та функціональними захворюваннями кишечника є наукомістким, високотехнологічним процесом, що потребує використання новітніх технологій і вивчення перспективних ланок впливу на патогенез хвороби. Запальні і функціональні захворювання кишечника мають подібні патогенетичні механізми, що інколи супроводжується їх перехрестом та виникненням overlap-синдрому. Лікування пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника тривале та високовартісне, а також потребує проведення лікарського нагляду і моніторингу.

На сьогодні відомо, що частота запальних захворювань кишечника у США становить 1,3 %, у країнах Європи — 0,8 %. Поширеність ЗЗК в Україні приблизно 1 %, що відповідає 400 тис. хворих (40 на 100 000 населення), виразкового коліту (ВК) — 32,4 на 100 000 населення. Однак в Україні ВК — це часто не діагностована патологія, тому при поліпшенні діагностики слід очікувати на значне збільшення кількості хворих.

Частота синдрому подразненого кишечника (СПК) у США становить більше ніж 11 %, у Великій Британії — 10 %, в Україні — 16–20 %. На сьогодні вона може бути вищою, що обумовлено хронічним стресом унаслідок війни та впливом COVID-19.

Доведено, що у патогенезі ЗЗК важливу роль відіграє геном, імунот, транскриптом, метаболізм, мікробіом та зовнішнє середовище, які у сумі формують слизовий бар'єр кишечника. Зараз найбільш актуальною є зміна зовнішнього середовища: постійний військовий стрес призводить до активації процесу та збільшує тяжкість перебігу запальних і функціональних захворювань кишечника.

В Україні триває вивчення нових ланок патогенезу ЗЗК. Так, відомо, що при надмірній епітеліальній проникності слизового бар'єра кишечника при ВК виникає зниження муцину-2 (Muc-2), а також клаудинів 1 та 7. Впровадження ПЛР-діагностики в практику охорони здоров'я України дозволило спостерігати зміни кишкового мікробіому при запальних та функціональних захворюваннях кишечника.

Основними типами мікробіоти є *Bacteroides*, *Firmicutes* та *Actinobacteria*, які в нормі перебувають у певних співвідношеннях — 42,3; 35 та 27 %. В українському дослідженні (Дорофєєв А.Е., 2014) при неспецифічному ВК відбувалося зменшення рівня *Bacteroides* і *Firmicutes* — до 23 та 21 % відповідно. При СПК виникає зменшення *Bacteroides* до 23 % та підвищення *Firmicutes* до 42,6 %.

Стандарти надання медичної допомоги хворим на ВК в Україні регламентуються уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги від 03.10.2019. Новий уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої допомоги при запальних захворюваннях кишечника був підготовлений Українською гастроентерологічною асоціацією та поданий на затвердження в МОЗ в червні 2023 року.

Для ранньої діагностики ЗЗК пропонується використання біомаркерів та білків запалення (фекальний кальпротектин, лактоферин та С-реактивний білок), застосування неінвазивних методів дослідження та візуалізації (УЗД, КТ, МРТ), клінічна оцінка терапії та сімейними лікарями загальної практики наявності позакишкових уражень (шкіра, суглоби, печінка та інші).

Ведення пацієнтів із ЗЗК має бути мультидисциплінарним, із активним залученням спеціалістів гастроентерологів, колопроктологів, сімейних лікарів і терапевтів, а також інших спеціалістів — ревматологів, дерматологів, спеціалістів із психічного здоров'я, дієтологів, фармацевтів. Крім того, необхідна тісна взаємодія лікаря з родиною пацієнта для формування плану лікування і курації хворого.

У *твердженні 6* уніфікованого протоколу надання медичної допомоги при ЗЗК підкреслюється, що тяжкість перебігу ЗЗК базується на наявній симптоматиці, вираженості запальних процесів (ендоскопічна оцінка протяжності і тяжкості запалення, серологічні маркери запалення), перебігу хвороби (необхідність у госпіталізації, застосуванні стероїдів, відповідь на лікування), впливі на якість життя пацієнта. *Твердження 7* говорить, що фекальний кальпротектин може бути неінвазивним маркером активності ЗЗК, а також застосовуватися для оцінки відповіді на лікування та виникнення рецидиву.

У перспективі необхідна розробка нових неінвазивних біологічних маркерів оцінки активності та перебігу ЗЗК (дефензини, інтегрини, мікро-РНК), комплексних біомаркерів та маркерів мікробіому (співвідношення *Firmicute/Bacteroidetes*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*, *Methanobrevibacter smithii*), а також використання біомаркерів для моніторингу (фекальний кальпопротектин, лактоферин).

ЗЗК є хронічним захворюванням, при якому для індукції та підтримання ремісії обов'язково потрібне лікування, бажано без застосування стероїдів (*твердження 8*). Досягнення ремісії (без застосування стероїдів) встановлюється на підставі симптоматики (поліпшення або відсутність симптомів), ендоскопічних (візуальне відновлення нормальної слизової оболонки) і гістологічних (відсутність / мінімальне запалення) даних (*твердження 9*). Бажаною метою є досягнення глибокої клінічної, ендоскопічної та гістологічної ремісії. При глибокій ремісії відбувається загоєння слизової оболонки кишечника з мінімізацією запальних морфологічних змін, підвищується якість життя пацієнтів, знижується ризик ускладнень ЗЗК та позакишкових проявів. Глибока ремісія запобігає розвитку дисплазій і колоректального раку та зменшує частоту госпіталізацій.

Для досягнення глибокої ремісії слід впливати на підвищення кишкової проникності та цілісності щільних контактів, що є однією із провідних ланок патогенезу ВК. Щільні контакти — це позаклітинні білкові структури, які забезпечують адгезію ентероцитів та регулюють транспорт речовин через позаклітинний транспорт. Порушення структури щільних контактів під впливом імунних факторів і бактеріальних токсинів призводить до підвищення епітеліальної проникності.

Для впливу на бар'єрну функцію кишечника можливо посилення протизапальної терапії та корекція окремих ланок (бар'єрів):

- вплив на мікробний бар'єр (пробіотики, пребіотики, синбіотики, трансплантація фекальної мікробіоти);
- засоби із колопротективною активністю (бутиратумісні, синтетичні простагландини, ребаміпід);
- препарати для модуляції локальної імунної відповіді (імунобіологічна терапія, Vedo, Oza);
- поліпшення функціонального бар'єра (ферменти, жовчні кислоти);
- препарати, що стабілізують кишково-судинний бар'єр (сулодексид, гепарин);
- засоби, що поліпшують функцію печінки (гепатопротектори);
- комбіновані препарати.

Однак препаратом першої лінії терапії ВК був і залишається месалазин. У пацієнтів з легким/середньотяжким ВК або при помірній активності захворювання рекомендується використовувати адекватно високу дозу месалазину (більше за 4 г/добу) у поєднанні з ректальним месалазином у дозі 1 г/добу протягом достатнього періоду часу до отримання сталого поліпшення основних показників запалення. Більша частка пацієнтів із ВК для досягнення ремісії потребує комплексної терапії захворювання. Деескалаційне зниження дозування можливе після досягнення нормалізації основних симптомів, ендоскопічних і гістологічних показників, про які згадувалось вище.

Пентаса® (месалазин, 5-аміносаліцилова кислота (5-АСА)) — це препарат, який має протизапальний ефект при будь-якій локалізації вогнища запалення в кишечнику. Вивільнення 5-АСА в Пентасі® не залежить від коливань рН у порожнині кишечника при застосуванні засобів, які знижують кислотність (інгібітори протонної помпи (ІПП), антагоністи H₂-рецепторів), або при прийомі їжі.

У мультицентровому ретроспективному дослідженні, яке було проведено в Японії, вивчали вплив засобів, які знижують кислотність, на клінічне загострення ВК при прийомі препаратів 5-АСА з рН-незалежним та рН-залежним вивільненням. Було продемонстровано, що використання рН-незалежної 5-АСА має схожий рівень загострення ВК як без прийому ІПП та H₂-блокаторів, так і з ним. При застосуванні рН-залежної 5-АСА рівень загострення ВК був вищий на 24,6 % у комбінації з ІПП та H₂-блокаторами.

Також було виявлено, що високодозовий оральний месалазин (4 г або більше ніж 4 г/добу) і комбінація оральної та ректальної форми 5-АСА перевершують за ефективністю стандартні дози месалазину (2–3 г на добу) для індукції ремісії у пацієнтів з лівобічним або поширеним ВК легкого та середнього ступеня тяжкості. Призначення Пентаси® 4 г перорально в комбінації з 1 г ректально більше ніж у 8 із 10 пацієнтів з ВК викликало ендоскопічну ремісію.

У метааналізі Nguyen et al. на основі даних 8020 пацієнтів з ВК порівнювали ефективність різних методів лікування месалазином з метою індукції ремісії у пацієнтів з легкою та середньотяжкою формами ВК. Була

продемонстрована більша ефективність високодозового месалазину порівняно зі стандартною дозою. Автори метааналізу дійшли висновку, що рішення про деескалаційне дозування повинне бути зваженим, а перехід на стандартні підтримувальні дози можливо розглядати після 6–12 місяців лікування.

Висновки

— Запальні та функціональні захворювання кишечника є важливою медико-соціальною проблемою як в Україні, так і у світі.

— Для успішної діагностики та лікування таких пацієнтів в Україні необхідно використовувати світовий досвід з урахуванням національних особливостей (генетики, мікробіому, харчування, зовнішнього середовища).

— Застосування сучасного лікування хворих з патологією кишечника в Україні потребує підвищення обізнаності лікарів, ефективного моніторингу, вивчення довгострокових ефектів терапії.

Підготувала **Тетяна Чистик** ■

UDC 616.33-007.271-089.87:355.23

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.2.2025.671>

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

Impaired esophagogastric motor function as a predictor for development of hiatal hernia in military personnel

Abstract. Background. Disorders of esophagogastric motility, often associated with the development of hiatal hernia (HH), represent a common pathological condition. The characteristics of these functional changes may vary depending on lifestyle factors, levels of physical activity, and adaptive mechanisms, which differ between military personnel and civilians. Evaluation of such differences is essential for the development of individualized approaches to the diagnosis and treatment of HH. The purpose was to identify esophagogastric motility disorders as predictors of hiatal hernia development in military personnel by analyzing parameters obtained through digital pneumoballoon manometry. **Materials and methods.** Digital pneumoballoon manometry of the esophagus and stomach was performed in 66 patients with hiatal hernia (30 military personnel and 36 civilians, serving as the comparison group). The analysis included assessment of the amplitude and duration of peristaltic waves, rhythmic fluctuations of the esophageal wall, and pressure in the areas of the lower esophageal sphincter and pyloroduodenal sphincter. **Results.** The amplitude of the peristaltic wave in military personnel was 1.9 times higher than in civilians, whereas the wave duration in civilians was 40.5 % longer ($p < 0.05$). Rhythmic oscillations of the esophageal wall were less pronounced in civilians, suggesting more significant motility disorders. Pressure in the lower esophageal sphincter region was reduced by 50.7 % in military personnel ($p < 0.05$) and by 53.7 % in civilians ($p < 0.01$) compared to control values, contributing to the development of gastroesophageal reflux. Pressure in the pyloroduodenal sphincter region increased 2.2-fold in military personnel and 2.8-fold in civilians ($p < 0.05$). **Conclusions.** Assessment of esophagogastric motility using digital pneumoballoon manometry enables the identification of predictors of HH development in military personnel. The results underscore the need for a personalized approach to the treatment of hiatal hernia.

Keywords: hiatal hernia predictors; esophagogastric motility; lower esophageal sphincter pressure; pyloroduodenal sphincter pressure; functional diagnosis

Introduction

Disorders of esophagogastric motility are commonly associated with the development of gastroesophageal reflux disease and hiatal hernia (HH) [1, 2]. These conditions significantly influence the quality of life of patients by causing dyspeptic symptoms, reflux esophagitis, and complications affecting the upper gastrointestinal tract [3].

One of the key factors that impact the severity of esophagogastric motility dysfunction in patients with HH is lifestyle, including the level of physical activity. Military personnel, due to the demands of service, are subjected to considerable physical and psychological stress, which may contribute to the onset or progression of these dis-

orders [4]. In civilian patients, risk factors may include a sedentary lifestyle, excess body weight, and associated metabolic disturbances. The role of esophagogastric motility disorders in the development of HH remains a subject of active scientific investigation. It has been established that dysfunction of the lower esophageal sphincter (LES), alterations in esophageal peristalsis, and increased pressure in the pyloroduodenal sphincter region may play a significant role in the pathogenesis of this condition [5]. However, the early predictors of these changes in patients with varying levels of physical activity and adaptive capacity, particularly among military personnel, remain not fully understood.

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

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

Для кореспонденції: Галінська Анастасія Миколаївна, науковий співробітник, науково-дослідний сектор, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: biolog.anastasia@gmail.com; тел.: +380 (98) 212-93-33

For correspondence: Anastasiia Halinska, Research Fellow, Research Sector, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Slobozhanskyi ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: biolog.anastasia@gmail.com; phone: +380 (98) 212-93-33

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

In modern gastroenterology, manometry using multi-channel catheters is recognized as the “gold standard” for detecting early esophageal motility disorders [6]. Nevertheless, high-resolution manometry remains largely inaccessible in some countries. For example, researchers have highlighted the need to improve access to this technique in Japan [7, 8], where barium esophagography — with a reported sensitivity of 94 % — serves as an alternative diagnostic approach [9]. Additionally, the Chicago Classification v3.0 offers a structured framework for distinguishing between “major” and “minor” esophageal motility disorders [10, 11].

The pneumoballoon manometry method shows promise for long-term monitoring of motor activity in the esophagus, stomach, and duodenum. It enables the assessment of frequency, amplitude, and nature of smooth muscle contractions in the walls of the esophagus, stomach, and duodenum, which are responsible for peristalsis and food transit. In this context, the use of functional provocation tests such as peristalsis stimulation through fractional water swallowing is considered a promising diagnostic approach [5, 12]. Modern combined techniques, such as manometry integrated with pH-metry and impedance measurement, significantly enhance diagnostic capabilities, particularly in evaluating both acid and non-acid reflux.

Gastrointestinal motor function is essential for normal digestion, facilitating the mixing of food with digestive enzymes and its propulsion through the gastrointestinal tract. Disruptions in esophagogastric motility may lead to the development of erosive or non-erosive reflux esophagitis, peptic ulcer disease, and other pathologies. In cases of esophagogastric disorders, manometry provides valuable data on peristaltic activity, LES function, and pyloroduodenal sphincter performance [13–15].

The relevance of this study lies in the need to identify early predictors of esophagogastric motility disorders in military personnel and civilians with hiatal hernia. Digital pneumoballoon manometry offers objective data on the predictors of motility dysfunction and supports a personalized approach to managing this condition.

The purpose was to identify esophagogastric motility disorders as predictors of hiatal hernia development in military personnel by analyzing parameters obtained through digital pneumoballoon manometry.

Materials and methods

To assess esophagogastric motility, intraluminal pressure was recorded using a pneumatic balloon affixed to the tip of a probe. A Microtech Stone Extraction Balloon SRB-T-9/12/15-20 endoscopic probe was utilized, connected to a pressure sensor and an insufflation syringe. Following system calibration within the range of 0–500 mmHg, the pneumatic balloon was introduced endoscopically and advanced through the esophagus; peak pressure values were recorded at each anatomical segment. Data were digitally recorded, and pressure values were calculated as the difference between peak pressure within the region of interest and baseline pressure in adjacent segments. Data visualization and processing were performed using MS Excel, including the calculation of pressure in the pyloroduodenal region, LES, as well as the period and amplitude of pressure fluctuations in the balloon when positioned in the esophagus.

The study was conducted in the Department of Digestive Surgery at the State Institution “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” in 2023–2024. It involved 9 healthy volunteers without esophagogastrroduodenal pathology (control group) and 66 patients with hiatal hernia (ICD-10 code K44.9), who were divided into two groups: group I ($n = 30$) — military personnel, further divided by two types of HH: type I (axial, $n = 11$) and type II (paraesophageal, $n = 19$); group II ($n = 36$) — civilians (comparison group), also categorized into type I (axial, $n = 22$) and type II (paraesophageal, $n = 14$).

The cohort included 49 men (74.2 %) and 17 women (25.8 %). The age of the patients ranged from 31 to 63 years. The mean age was (47.13 ± 2.81) years overall, with military personnel averaging (41.57 ± 3.84) years and civilians (58.73 ± 2.68) years ($p > 0.05$).

Statistical analysis included descriptive statistics and parametric methods (Student’s *t*-test) for normally distributed variables, as confirmed by the Shapiro-Wilk test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. Data are presented as mean $\pm$ standard error ($M \pm m$), with minimum and maximum values indicated.

Results

Analysis of digital pneumoballoon manometry in patients with hiatal hernia revealed significant alterations in esophagogastric motility.

Among military personnel with type I HH, the mean pressure in the pyloroduodenal sphincter region was (39.94 ± 14.03) mmHg, which was significantly higher than in the control group $((17.15 \pm 6.60)$ mmHg). In patients with type II HH, the pressure was comparable $((39.77 \pm 8.07)$ mmHg, $p < 0.05$). The frequency of pyloroduodenal sphincter hypertonicity in military personnel was 50.0 % in type I HH and 75.0 % in type II HH.

The LES pressure was significantly decreased in military personnel with both types of HH. In type I HH, it averaged (9.18 ± 4.59) mmHg, while in type II HH, it was (5.67 ± 1.75) mmHg representing a 59 % reduction compared to the control group ($p < 0.01$).

Esophageal peristaltic activity varied significantly between the two HH types. In military personnel with type I HH, the amplitude of the peristaltic wave was 5.5 times higher than in the control group $((83.09 \pm 4.15)$ mmHg, $p < 0.001$), while in those with type II HH, it was 2.9 times higher $((43.84 \pm 9.31)$ mmHg, $p < 0.05$). Additionally, the amplitude of the peristaltic wave in type I HH was 90 % higher compared to type II HH ($p < 0.05$).

Analysis of rhythmic esophageal wall oscillations showed variability in amplitude depending on HH type: (5.51 ± 2.82) mmHg in type I HH and (13.17 ± 4.78) mmHg in type II HH. The periodicity of these oscillations also varied significantly, reaching (4.62 ± 0.92) seconds in type II HH, which exceeded the normal values observed in the control group $((2.99 \pm 0.13)$ seconds) (Table 1).

Among civilians with type I HH, the mean pressure in the pyloroduodenal sphincter region was (45.47 ± 8.14) mmHg, which was 2.6 times higher than the control value $((17.15 \pm 6.60)$ mmHg, $p < 0.05$). In civilians with type II HH, this parameter reached (53.47 ± 11.84) mmHg, excee-

Table 1 — Characteristics of digital pneumoballoon manometry in assessing esophagogastric motility in military personnel with hiatal hernia, M ± m (min; max)

Parameter		Control (n = 9)	Military personnel with HH	
			Type I (n = 11)	Type II (n = 19)
Pyloroduodenal sphincter pressure, mmHg		17.15 ± 6.60 (0.75; 49.14)	39.94 ± 14.03 (1.17; 95.50)	39.77 ± 8.07 (3.88; 131.71)*
Lower esophageal sphincter pressure, mmHg		13.70 ± 0.48 (13.36; 14.04)	9.18 ± 4.59 (0.01; 36.13)	5.67 ± 1.75 (0.18; 26.06)**
Esophageal peristaltic wave	Amplitude, mmHg	15.21 ± 10.26 (3.63; 41.33)	83.09 ± 4.15 (83.09; 83.09)***	43.84 ± 9.31 (31.04; 75.57)**
	Duration, s	12.67 ± 1.51 (7.50; 15.00)	11.00 ± 0.55 (11.00; 11.00)	11.40 ± 1.25 (5.67; 15.67)
Rhythmic esophageal wall oscillations	Amplitude, mmHg	9.67 ± 4.12 (4.81; 16.13)	5.51 ± 2.82 (1.62; 15.26)	13.17 ± 4.78 (1.41; 45.83)
	Periodicity, s	2.99 ± 0.13 (2.80; 3.17)	2.77 ± 0.49 (1.09; 3.67)	4.62 ± 0.92 (2.00; 10.33)

Notes: * — $p < 0.05$, statistically significant difference between military personnel and the control group; ** — $p < 0.01$, statistically significant difference between military personnel and the control group; *** — $p < 0.001$, statistically significant difference between military personnel and the control group; # — statistically significant compared to the values in type I hiatal hernia, at a significance level of $p < 0.05$.

ding the control value by 3.1 times ($p < 0.05$). The frequency of pyloroduodenal sphincter hypertonicity among civilians was 68.4 % in type I HH and 83.3 % in type II HH.

The LES pressure was significantly reduced in civilians. In type I HH, it was (6.37 ± 1.53) mmHg, which is 53.5 % lower than in the control group ($p < 0.01$), and in type II HH, it was (6.28 ± 2.24) mmHg, a 54.1 % reduction compared to the controls ($p < 0.05$).

Esophageal peristaltic activity in civilians with compromised functional competence of the gastroesophageal junction (GEJ) also showed alterations. The amplitude of the peristaltic wave in type I HH was (21.44 ± 5.32) mmHg, while in type II HH, it was (27.23 ± 5.69) mmHg, indicating lower values compared to military personnel.

The peristaltic wave duration in civilians with type I HH was significantly prolonged $((22.48 \pm 4.51)$ seconds, $p < 0.05$), whereas in type II HH, it was (15.53 ± 2.20) seconds ($p > 0.05$), indicating a reduction in peristaltic efficiency.

Analysis of rhythmic oscillations of the esophageal wall did not reveal significant differences between HH types. The amplitude of oscillations in type I HH was (7.68 ± 1.81) mmHg, while in type II HH, it was (9.14 ± 6.09) mmHg ($p < 0.05$). The periodicity of oscillations was higher in civilians with type I HH $((4.31 \pm 0.68)$ seconds) compared to those with type II HH $((3.70 \pm 0.52)$ seconds) (Table 2).

Discussion

The obtained results indicate significant alterations in esophagogastric motility in patients with HH.

The observed increase in pyloroduodenal sphincter pressure in military personnel with HH, regardless of its type, suggests the development of sphincter hypertonicity, which may contribute to delayed gastric emptying [8].

The reduction in the LES pressure in military personnel with type I and II HH by 33.0 and 58.6 %, respectively ($p < 0.01$), confirms functional insufficiency of the LES, which serves as a pathogenic factor in the development of

Table 2 — Characteristics of digital pneumoballoon manometry in assessing esophagogastric motility in civilians with hiatal hernia, M ± m (min; max)

Parameter		Control (n = 9)	Civilians with HH and GEJ dysfunction	
			Type I (n = 22)	Type I (n = 14)
Pyloroduodenal sphincter pressure, mmHg		17.15 ± 6.60 (0.75; 49.14)	45.47 ± 8.14 (0.62; 140.67)*	53.47 ± 11.84 (0.99; 144.22)*
Lower esophageal sphincter pressure, mmHg		13.70 ± 0.48 (13.36; 14.04)	6.37 ± 1.53 (0.36; 21.48)**	6.28 ± 2.24 (0.23; 21.68)*
Esophageal peristaltic wave	Amplitude, mmHg	15.21 ± 10.26 (3.63; 41.33)	21.44 ± 5.32 (5.50; 53.96)	27.23 ± 5.69 (2.92; 35.46)
	Periodicity, s	12.67 ± 1.51 (7.50; 15.00)	22.48 ± 4.51 (13.50; 50.17)*	15.53 ± 2.20 (12.50; 23.00)
Rhythmic esophageal wall oscillations	Amplitude, mmHg	9.67 ± 4.12 (4.81; 16.13)	7.68 ± 1.81 (2.89; 25.13)	9.14 ± 6.09 (2.78; 24.83)
	Periodicity, s	2.99 ± 0.13 (2.80; 3.17)	4.31 ± 0.68 (2.50; 9.33)	3.70 ± 0.52 (3.00; 5.00)

Notes: * — $p < 0.05$, statistically significant difference between civilians and the control group; ** — $p < 0.01$, statistically significant difference between civilians and the control group.

gastroesophageal reflux. This reduction was particularly pronounced in military personnel with type II HH, indicating more severe sphincter dysfunction.

When analyzing peristaltic parameters, it is noteworthy that military personnel with type I HH exhibited esophageal motor hyperactivity, as evidenced by a significant increase in the amplitude of the peristaltic wave. In contrast, military personnel with type II HH demonstrated a lower amplitude, which may indicate compensatory exhaustion of the esophageal muscular layer or impaired neural regulation.

The observed differences in rhythmic oscillation parameters of the esophageal wall between military and civilian groups can be attributed to varying degrees of compensatory response. Higher amplitude and periodicity values observed in type II HH may reflect compensatory hyperactivity of the smooth muscle elements in response to reflux exposure.

Thus, the study results demonstrate significant alterations in esophagogastric motility among patients with HH, highlighting the necessity for a differentiated therapeutic approach based on hernia type. Further research should focus on evaluating the effectiveness of therapeutic strategies aimed at correcting the identified motility disorders.

The findings also indicate that civilians with hiatal hernia exhibited pronounced esophagogastric motility disturbances. Pyloroduodenal sphincter hypertonicity was diagnosed more frequently in the civilian group (61.2 %) compared to military personnel (53.8 %), suggesting more pronounced impairment of motor regulation in civilians.

Both civilians (53.7 %, $p < 0.01$) and military personnel (50.7 %, $p < 0.05$) demonstrated a significant decrease in the LES pressure compared to the control group, confirming sphincter insufficiency and a predisposition to gastroesophageal reflux in both type I and II hiatal hernia.

Esophageal peristaltic activity in civilians was found to be less pronounced than in military personnel. Specifically, the amplitude of the peristaltic wave in civilians was 49.6 % lower compared to military subjects ($p < 0.05$). At the same time, the duration of the peristaltic wave in civilians with HH was significantly prolonged, by 50.5 % compared to the control group ($p < 0.05$), indicating reduced effectiveness of peristaltic contractions. Rhythmic oscillations of the esophageal wall in civilians showed a tendency toward increased periodicity in type I HH, possibly reflecting compensatory mechanisms of motor function in response to the LES insufficiency.

Thus, the obtained results indicate more pronounced esophagogastric motility dysfunction in civilians with hiatal hernia compared to military personnel. These differences may be attributed both to the underlying pathophysiological mechanisms of the disease and to variations in adaptive responses to pathological changes.

Conclusions

1. In military personnel with type I and II HH, the mean pressure in the pyloroduodenal sphincter region was increased by 2.3 times ($p < 0.05$) in both types compared to the control group, indicating the development of sphincter hypertonicity. The LES pressure decreased by 50.7 % ($p < 0.05$) in military personnel and by 53.7 % ($p < 0.01$)

in civilians, confirming the LES insufficiency and an increased risk of gastroesophageal reflux. The amplitude of the esophageal peristaltic wave in military personnel with type I HH was 5.5 times higher than in the control group. In civilians, the peristaltic wave amplitude was 49.6 % lower compared to military personnel ($p < 0.05$), which may indicate the presence of compensatory mechanisms in the military group.

2. The duration of the peristaltic wave in civilian patients with HH was 67.9 % longer than in military personnel ($p < 0.05$), indicating delayed bolus transit. Rhythmic oscillations of the esophageal wall in military personnel were characterized by lower amplitude, but higher periodicity compared to civilians, which may reflect an adaptive response to pathological changes.

3. Esophagogastric motility disorders were more pronounced in civilian patients compared to military personnel, which may be attributed to differences in lifestyle, adaptive mechanisms, and levels of physical activity.

The obtained data may serve as potential predictors for the early diagnosis of hiatal hernia in military personnel.

References

1. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018;154(2):277-288. doi: 10.1053/j.gastro.2017.09.047.
2. Fuchs KH, Meining A. Current insights in the pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Chirurgia (Bucur)*. 2021;116(5):515-523. doi: 10.21614/chirurgia.116.5.515.
3. Conrado LM, Gurski RR, da Rosa AR, Simic AP, Callegari-Jacques SM. Is there an association between hiatal hernia and ineffective esophageal motility in patients with gastroesophageal reflux disease? *J Gastrointest Surg*. 2011;15(10):1756-1761. doi: 10.1007/s11605-011-1619-2.
4. Stegerhoek P, Kooijman K, Ziesemer K, IJzerman H, Kuijter PPFM, Verhagen E. Risk factors for adverse health in military and law enforcement personnel; an umbrella review. *BMC Public Health*. 2024;24(1):3151. doi: 10.1186/s12889-024-20553-2.
5. Shevchenko B, Prolom N, Babii O, Zeleniuk O, Tarabarov S, Galinsky O. Diagnosis and surgical correction of insufficiency of physiological cardia in hiatal hernia. *Gastroenterology*. 2022;56(1):48-53. doi: 10.22141/2308-2097.56.1.2022.487.
6. Kayali S, Calabrese F, Pasta A, Marabotto E, Bodini G, et al. Effect of hiatal hernia and esophagogastric junction morphology on esophageal motility: evidence from high-resolution manometry studies. *Neurogastroenterol Motil*. 2024;36(12):e14929. doi: 10.1111/nmo.14929.
7. Hoshino M, Omura N, Yano F, Tsuboi K, Yamamoto SR, et al. Is esophageal manometry essential for the diagnosis of achalasia? Identifying patients with achalasia by the esophageal clearance method. *Esophagus*. 2021;18(1):163-168. doi: 10.1007/s10388-020-00756-3.
8. Fox MR, Kahrilas PJ, Roman S, Gyawali CP, Scott SM, et al.; International Working Group for Disorders of Gastrointestinal Motility and Function. Clinical measurement of gastrointestinal motility and function: who, when and which test? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(9):568-579. doi: 10.1038/s41575-018-0030-9.
9. Akaishi T, Nakano T, Machida T, Abe M, Takayama S, et al. Clinical usefulness of endoscopy, barium fluoroscopy, and chest com-

puted tomography for the correct diagnosis of achalasia. *Intern Med.* 2020;59(3):323-328. doi: 10.2169/internalmedicine.3612-19.

10. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJ, Pandolfino JE; International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(2):160-174. doi: 10.1111/nmo.12477.

11. Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders in terms of pressure topography: the Chicago classification. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(5):627-635. doi: 10.1097/MCG.0b013e31815ea291.

12. Desipio J, Friedenbergh FK, Korimilli A, Richter JE, Parkman HP, Fisher RS. High-resolution solid-state manometry of the antrypyloroduodenal region. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(3):188-195. doi: 10.1111/j.1365-2982.2006.00866.x.

13. Siegal SR, Dolan JP, Hunter JG. Modern diagnosis and treatment of hiatal hernias. *Langenbecks Arch Surg.* 2017;402(8):1145-1151. doi: 10.1007/s00423-017-1606-5.

14. Van Hoeij FB, Smout AJ, Bredenoord AJ. Predictive value of routine esophageal high-resolution manometry for gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(7):963-970. doi: 10.1111/nmo.12570.

15. Severynovska OV, Galinskij OO, Rudenko AI, Mursin OB, Babicheva VV, Skubytska LD. Features of the gastric periodic activity in conditions of NO-ergic system disbalance. *Regul Mech Biosyst.* 2014;5(1):71-78. doi: 10.15421/021415.

Received 01.04.2025

Revised 12.04.2025

Accepted 21.04.2025 ■

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>

Borys Shevchenko, MD, DSc, PhD, Professor, Chief Researcher, Digestive Surgery Department, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: shebef1945@gmail.com; phone: +380 (50) 362-95-95; <https://orcid.org/0000-0001-9253-4883>

Natalia Prolom, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of Mini-Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnosis, 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>

Anastasiia Halinska, Research Fellow, Research Sector, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: biolog.anastasiia@gmail.com; phone: +380 (98) 212-93-33; <https://orcid.org/0000-0003-4345-7185>

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 work was carried out as part of a research project (state registration No. 0119U102471). All patients provided written informed consent to participate in the study.

Authors' contribution. O.M. Babii — study design, data analysis, critical revision of the manuscript; B.F. Shevchenko — manuscript editing; A.M. Halinska — manuscript writing and formatting, data analysis, primary statistical processing; O.O. Halinskyi — performance of manometric examinations, statistical analysis; N.V. Prolom — endoscopic guidance during balloon procedures.

Бабій О.М., Шевченко Б.Ф., Пролом Н.В., Галінська А.М., Галінський О.О.

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

Порушення стравохідно-шлункової моторної функції як предиктор розвитку грижі стравохідного отвору діафрагми у військовослужбовців

Резюме. Актуальність. Порушення стравохідно-шлункової моторної функції, яка супроводжується розвитком грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД), є поширеною патологією. Ці зміни можуть залежати від способу життя, рівня фізичного навантаження й адаптаційних механізмів, що відрізняються у військовослужбовців і цивільних. Оцінка таких відмінностей є важливою для розробки індивідуалізованих підходів до діагностики та лікування ГСОД. **Мета:** визначити порушення стравохідно-шлункової моторної функції як предиктора розвитку ГСОД у військовослужбовців шляхом аналізу показників цифрової пневмобалонної манометрії. **Матеріали та методи.** Проведено цифрову пневмобалонну манометрію стравоходу і шлунка в 66 пацієнтів із ГСОД (30 військовослужбовців і 36 цивільних (група порівняння)). Проаналізовано амплітуди й період перистальтичної хвилі, ритмічні коливання стінки стравоходу, тиск у зоні нижнього стравохідного сфінктера та пілородуоденального сфінктера. **Результати.** Амплітуда перистальтичної хвилі у військовослужбовців була в 1,9 раза

вищою, ніж у цивільних, але період хвилі в цивільних був на 40,5 % довшим ($p < 0,05$). Ритмічні коливання стінки стравоходу в цивільних були менш вираженими, що може свідчити про більш значні порушення моторики. Тиск у зоні нижнього стравохідного сфінктера був знижений на 50,7 % у військових ($p < 0,05$) та на 53,7 % у цивільних ($p < 0,01$) порівняно з контролем, що призводило до розвитку гастроєзофагеального рефлюксу. Тиск у зоні пілородуоденального сфінктера був підвищений відповідно у 2,2 і 2,8 раза у військовослужбовців та цивільних ($p < 0,05$). **Висновки.** Оцінка стравохідно-шлункової моторної функції за допомогою цифрової пневмобалонної манометрії дозволяє встановити предиктори розвитку ГСОД у військовослужбовців. Отримані результати вказують на необхідність персоналізованого підходу до лікування ГСОД.

Ключові слова: предиктори грижі стравохідного отвору діафрагми; стравохідно-шлункова моторна функція; тиск у зоні нижнього стравохідного сфінктера; тиск у зоні пілородуоденального сфінктера; функціональні дослідження

Демешкіна Л.В.

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

Взаємозв'язки між емоціогенним типом харчової поведінки та психоемоційним станом хворих з гастроентерологічною патологією в умовах дії факторів воєнного часу в Україні

Резюме. Актуальність. Російсько-українська війна є потужним стресовим тригером, який може призвести до психологічних розладів (наприклад, депресії, тривоги) в українців. Відомо, що війна та стрес можуть також змінювати харчові звички людей. **Мета:** вивчити взаємозв'язок між рівнем депресії й тривоги та емоціогенною харчовою поведінкою у хворих з гастроентерологічною патологією в умовах дії факторів воєнного часу. **Матеріали та методи.** Були використані госпітальна шкала тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) і голландський опитувальник харчової поведінки (Dutch Eating Behavior Questionnaire, DEBQ). Бали за шкалами депресії та тривоги ≥ 8 і ≥ 11 відповідно свідчили про наявність субклінічно вираженого і клінічно вираженого розладу. Індекс маси тіла (ІМТ; вага/зріст²) також розраховувався. **Результати.** У дослідження було включено 40 хворих з різними гастроентерологічними захворюваннями. Обов'язковою умовою для включення пацієнтів у дослідження було перебування в Україні від початку російської агресії до дня госпіталізації. Середній вік пацієнтів становив $(37,53 \pm 1,59)$ року, діапазон — від 18 до 52 років, більшість пацієнтів — чоловіки (70,0 %). У 45,0 % хворих спостерігалися зміни окремих показників психосоціального статусу. Так, тривожні та депресивні зміни (субклінічно та клінічно виражені) виявлені у 42,5 та 17,5 % хворих відповідно, у 15,0 % хворих виявлено поєднання тривоги та депресії. Емоційна харчова поведінка була виявлена у 32,5 % обстежених пацієнтів, вона позитивно корелювала з рівнем тривоги та депресії ($r = 0,38$, $p = 0,015$ та $r = 0,34$, $p = 0,03$ відповідно) і негативно — з віком хворих ($r = -0,51$, $p = 0,001$). **Висновки.** Понад третина пацієнтів із гастроентерологічними захворюваннями під час російсько-української війни мала клінічно виражену тривогу або депресію. Була виявлена сильна позитивна кореляція між тривогою, депресією та емоційною харчовою поведінкою. Потрібні подальші дослідження, щоб оцінити загальний вплив війни на здоров'я українців, у тому числі на їхній психосоціальний статус. Реабілітація, спеціальні медичні програми та міжнародна допомога необхідні українському населенню для подолання наслідків війни, які вплинули на здоров'я людей. **Ключові слова:** хворі на гастроентерологічні захворювання; вплив дії воєнних факторів; Україна; депресія; тривога; емоційна харчова поведінка; голландський опитувальник харчової поведінки; госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS); індекс маси тіла

Вступ

Харчова поведінка — це сукупність звичок людини, пов'язаних з прийомом їжі, тобто це смакові переваги, режим прийому їжі, дієта тощо. Відомо, що щоденний раціон, способи вживання відрізняються у кожної людини і досить часто залежать від сімейних цінностей, етнічних, культурних особливостей, формуючи у ран-

ньому дитинстві так звану культуру харчування, яка супроводжує людину протягом її життя [1].

Харчова поведінка також включає ставлення до їжі і її споживання, деякі харчові стереотипи в повсякденному житті і в стресовій ситуації, від якої часто потерпають пересічні громадяни, в тому числі і діти, а також військові під час тривалої війни [2, 3]. Війна є сильним

стресором, тому стресові реакції людського організму у відповідь на воєнні події можуть бути непередбачуваними і залежати не тільки від сили та тривалості стресу, а й від того, як людина реагує на нього, пристосовуючись до життя під час війни. Так, тривалий стрес може викликати не тільки психоемоційні розлади (тривогу, депресію тощо), а й змінювати поведінку людини, зокрема і харчову [4, 5]. Зміни харчової поведінки можуть бути різноплановими: від зменшення кількості споживання їжі до постійного заїдання стресу з поступовим набиранням зайвої ваги аж до ожиріння [6].

В умовах тривалого воєнного стану кожен день для громадян України є стресовим. Стрес під час війни так чи інакше зачіпає кожну людину, хоча його сила, інтенсивність і наслідки для психіки та фізичного здоров'я можуть відрізнятися [9–12].

Коли такий стресовий чинник, яким є війна, продовжує впливати на військових та пересічних громадян України, то це може підтримувати зміни у психоемоційному стані деяких людей, в тому числі викликати або пролонгувати депресивні та тривожні розлади і навіть призводити до розвитку посттравматичного синдрому [13, 14]. З іншого боку, поява або загострення гастроентерологічних захворювань з наступною госпіталізацією у стаціонар для частини пацієнтів може призводити до підвищення рівня тривоги та депресії. Саме тому доцільне вивчення рівня тривоги та депресії у гастроентерологічних пацієнтів, які перебувають в умовах стаціонару, та дії факторів воєнного часу.

Є дані, що існує можливий взаємозв'язок між стресом та харчовою поведінкою, а деякі зарубіжні вчені припускають, що емоціогенний тип харчової поведінки асоціюється з ожирінням [15, 16]. D. Hill зі співавторами встановили, що стрес пов'язаний зі збільшенням споживання нездорової і зменшенням здорової їжі [5].

Водночас немає ґрунтовних досліджень стосовно взаємозв'язку між емоціогенним типом харчової поведінки та рівнем депресії та тривоги в умовах дії факторів воєнного часу (рис. 1).

Саме тому **мета** нашого дослідження полягала у вивченні особливостей психоемоційного стану та його взаємозв'язків з емоціогенним типом харчової поведінки у хворих з гастроентерологічною патологією в умовах дії факторів воєнного часу в Україні.

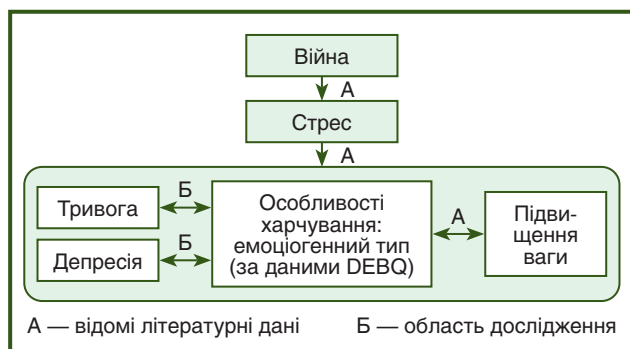


Рисунок 1 — Схема літературних даних стосовно впливу факторів воєнного часу та стресу на рівень депресії та тривоги, порушення харчування та ожиріння

Матеріали та методи

В обстеження включені 40 хворих із захворюваннями травної системи у віці від 18 до 52 років, середній показник віку пацієнтів становив $(37,53 \pm 1,59)$ року, які проходили лікування у ДУ «ІГ НАМН України». Обов'язковою умовою для включення в дослідження було знаходження пацієнта на території України від самого початку російської агресії. Серед обстежених було 12 жінок (30,0 %) та 28 чоловіків (70,0 %).

Усім хворим проводилося анкетування за допомогою HADS. Результати трактувалися таким чином: якщо пацієнт за даними анкетування набрав 0–7 балів за шкалами депресії або тривоги, то це трактувалося як норма, 8–10 балів — як субклінічно виражена депресія або тривога залежно від шкали з такими балами, 11 балів і вище — клінічно виражена депресія або тривога [17].

Для виявлення типів розладів харчової поведінки застосовували голландський опитувальник харчової поведінки DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire), згідно з яким можуть бути виявлені 3 основні типи: обмежувальний, емоціогенний та екстернальний, а також їх поєднання. Цей опитувальник вміщує 33 запитання, на кожне з яких запропоновано 5 варіантів відповіді: «ніколи», «рідко», «іноді», «часто», «дуже часто», які оцінюються за шкалою від 1 до 5 балів, за винятком 31 пункту, що має зворотні значення. Перші 10 запитань спрямовані на виявлення обмежувального типу розладу харчової поведінки, наступні 13 — емоціогенного, останні 10 — екстернального [20]. У нашому дослідженні приділялась увага питанням шкали, які стосувалися емоційного (синонім — емоціогенного) типу харчової поведінки [18].

Додатково розраховувався індекс маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$IMT = \frac{m}{h^2}$$

де m — маса тіла в кілограмах, h — зріст у метрах.

Результати трактувалися відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, де ІМТ менше 18,5 визначався як понижена маса тіла, від 18,5 до < 25 — нормальна, від 25 до 30 — підвищена (надлишкова) маса, 30 та більше — ожиріння [19].

Усі дані, отримані при виконанні роботи, були статистично оброблені за допомогою Microsoft Excel та SPSS. Виконувалася описова статистика та кореляційний аналіз.

Результати

Розподіл обстежених пацієнтів за нозологією наведено у табл. 1.

Як видно з табл. 1, більшість хворих (22,5 %) мала хронічний гастрит/гастродуоденіт, менше було пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (20,0 %), з хронічним панкреатитом, неспецифічним виразковим колітом та хворобою Крона (по 10,0 %), з синдромом подразненого кишечника, хронічним безкам'яним холециститом, хронічним колітом (по 5,0 %) та іншими захворюваннями органів травлення (12,5 %).

Таблиця 1 — Розподіл обстежених пацієнтів за нозологією

Нозологія	Відсоток спостережень
Хронічний гастрит/гастродуоденіт	22,5
Неалкогольна жирова хвороба печінки	20
Хронічний панкреатит	10
Неспецифічний виразковий коліт	10
Хвороба Крона	10
Синдром подразненого кишечника	5
Хронічний безкам'яний холецистит	5
Хронічний коліт	5
Інші захворювання шлунково-кишкового тракту	12,5

Враховуючи індекс маси тіла, у 18 (45,0 %) обстежених виявили ожиріння, у 2 (5,0 %) — надлишкову, у 9 (22,5 %) — нормальну, в 11 (27,5 %) — знижену масу тіла.

Встановлено, що у 18 (45,0 %) обстежених пацієнтів діагностувалися тривожні і/або депресивні зміни різного ступеня вираженості за шкалою HADS, а нормальні показники — у 22 (55,0 %) пацієнтів. Слід підкреслити, що в обстежених пацієнтів частіше зустрічалися тривожні, ніж депресивні зміни (табл. 2).

Встановлено, що тривога спостерігалась у 17 з 40 обстежених хворих (42,5 %), зокрема субклінічно виражена — у 6 (15,0 %) пацієнтів, клінічно виражена — в 11 (27,5 %). Водночас депресія спостерігалась у значно меншій кількості анкетованих — лише у 7 з 40 (17,5 %) пацієнтів.

Як видно з табл. 3, у 6 (15,0 %) випадках спостерігалось поєднання тривожних та депресивних змін у обстежених хворих, що може негативно впливати на перебіг гастроентерологічних захворювань. Причому у 2 хворих (5,0 %) спостерігались клінічно виражені депресія і тривога, у 2 (5,0 %) — субклінічно виражені, а у 2 (5,0 %) — поєднання клінічно вираженої тривоги та субклінічно вираженої депресії.

Емоціогенний тип харчової поведінки діагностувався в 13 (32,5 %) обстежених хворих (рис. 2).

Проведено вивчення взаємозв'язків між емоціогенним типом порушення харчової поведінки за даними DEBQ та психоемоційним станом обстежених пацієнтів за шкалою HADS, а також віком хворих. Встановлено позитивні кореляції між показниками тривоги та депресії ($r = 0,647$, $p = 0,0001$), а емоціогенний тип харчової поведінки позитивно корелював з рівнем депресії та тривоги ($r = 0,34$, $p = 0,03$ та $r = 0,38$, $p = 0,015$ відповідно).

Хоч це не було метою дослідження, однак під час аналізу отриманих даних ми виявили негативну кореляцію між емоціогенним типом харчової поведінки та віком хворих ($r = -0,51$, $p = 0,001$).

Враховуючи результати дослідження, можна обґрунтувати доцільність проведення дослідження емоціогенного типу харчової поведінки одночасно з тестуванням за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії для

Таблиця 2 — Оцінка тривожних та депресивних змін за шкалою HADS

Шкали HADS	Рівень виявлених змін	Усього (n = 40)	
		n	%
Тривога	Відсутня	23	57,5
	Виявлена тривога, зокрема:	17	42,5
	— субклінічно виражена	6	15,0
Депресія	Відсутня	33	82,5
	Виявлена депресія, зокрема:	7	17,5
	— субклінічно виражена	4	10,0
	— клінічно виражена	3	7,5

Таблиця 3 — Поєднання тривожних та депресивних змін у гастроентерологічних хворих за шкалою HADS

Вираженість змін	Усього (n = 40)	
	n	%
Клінічно виражені тривога та депресія	2	5,0
Субклінічно виражені тривога та депресія	2	5,0
Субклінічно виражена тривога та клінічно виражена депресія	2	5,0
Усього	6	15,0

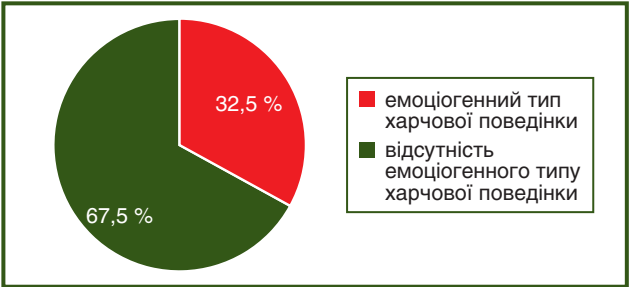


Рисунок 2 — Наявність емоціогенного типу харчової поведінки в обстежених хворих

оцінки рівня тривоги/депресії, а потім проведення психокорекції за наявності клінічно виражених змін (рис. 3).

Зрозуміло, що повністю ліквідувати стрес під час війни важко, однак мінімізувати його негативний вплив, у тому числі на стан шлунково-кишкового тракту, можливо за правильного підходу. А якщо додати спеціалізовану допомогу гастроентерологів та суміжних спеціалістів (зокрема, психіатрів/психологів, ендокринологів за потребою), а також відповідні обстеження (рис. 3), то шанси поновити здоров'я, в тому числі з боку шлунково-кишкового тракту, значно збільшуються. У такому разі може очікуватися найкращий результат у модифікації ваги пацієнта і поліпшенні його здоров'я. Зрозуміло, що усі рекомендації для пацієнта мають цінність за наявності більш-менш спокійної ситуації у місці знаходження людини та можливостей отримання медичної допомоги, що може обмежуватися військовими діями на території України.

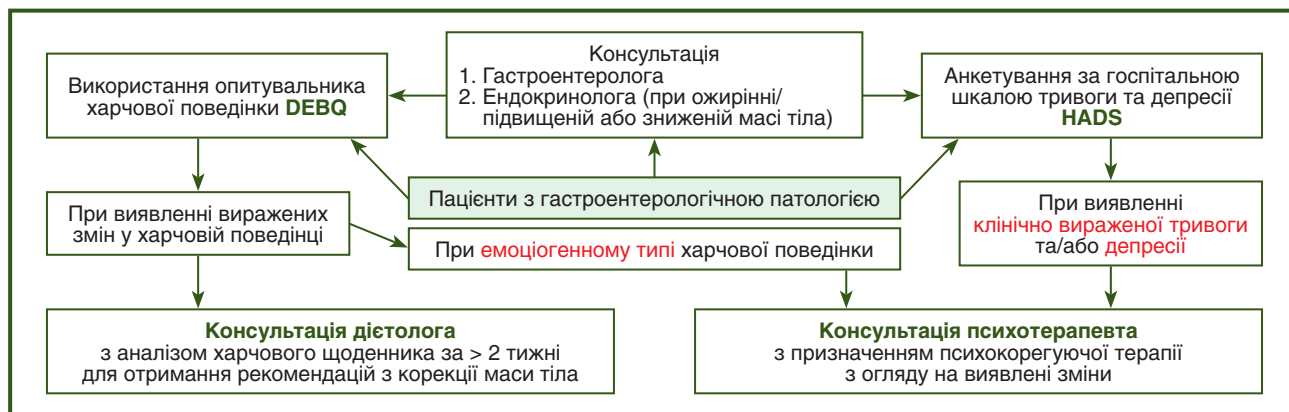


Рисунок 3 — Алгоритм ведення гастроентерологічного пацієнта з урахуванням харчової поведінки, ваги тіла та деяких аспектів психоемоційного статусу (тривоги, депресії)

Обговорення

Усі хворі, які включені в обстеження, проживали на території України і зазнали дії повномасштабної російської воєнної агресії, яка відображається у формуванні більшої чи меншої індивідуальної травматизації. Слід зазначити, що ми не поділяли пацієнтів за статусом (переселенці, військові та інші мешканці), бо все населення України опинилося під впливом дії факторів воєнного часу, а ставили на меті аналіз індивідуального та колективного психоемоційного стану людей під час війни та в умовах постковідної ситуації, яка також була додатковим тягарем для психічного здоров'я населення України та харчової поведінки.

Нами було встановлено, що у 45,0 % пацієнтів, які потерпають від російської агресії, діагностувалися депресивні і/або тривожні зміни різного ступеня вираженості.

Нами виявлена вірогідна позитивна кореляція між рівнем депресії та тривоги (у балах за даними HADS) і емоційним типом харчової поведінки (у балах за даними DEBQ) ($r = 0,34$, $p = 0,03$ та $r = 0,38$, $p = 0,015$ відповідно), тобто з підвищенням кількості балів за шкалою депресії та тривоги проявляється схильність до емоційного типу харчової поведінки, коли при психоемоційній напрузі, хвилюванні або відразу після закінчення дії стресогенного фактора у людини різко посилюється апетит, тобто мотивацією приймання їжі є не голод, а емоційний дискомфорт, і їжа стає відповіддю на стрес.

У проведеному дослідженні не було виявлено вірогідної кореляції між емоційною харчовою поведінкою та ожирінням, можливо, через невелику кількість обстежених хворих. Хоча існують дані, що емоційне харчування може бути посередником між депресією та ожирінням [20].

Під час російської агресії громадяни України, особливо ті, які перебувають на війні, в окупації і під обстрілами, зазнають значного впливу стресових факторів, що може призводити до психоемоційних змін та порушення харчової поведінки, а у низці випадків до збільшення ваги (аж до ожиріння) та загострення наявних або виникнення нових хвороб. Слід підкреслити, що в умовах воєнного часу харчування може погіршуватися і через війну, і через нові харчові звички людей.

На порушення харчової поведінки може впливати такий фактор, як вік пацієнта, про що свідчить виявлена нами негативна кореляція між емоційним типом харчової поведінки та віком хворих ($r = -0,51$, $p = 0,001$). Це свідчить про те, що чим старше людина, тим менше в неї виникає бажання заїдати стрес, вона краще контролює свої емоційні харчові звички.

Багато мешканців України потерпає від постійної тривожності, невизначеності майбутнього. Переживання за рідних і друзів тримає нас у стані постійного стресу протягом усього періоду ведення воєнних дій на території нашої країни. І далеко не кожна людина може справитися з наслідками війни самотійно [21, 22]. Закордонні вчені також вважають, що у людини при тривалому стресі може спостерігатися емоційна харчова поведінка, яка проявляється гіперфагічною реакцією на стресову ситуацію (синоніми — психогенне переїдання, нервові переїдання), при якій стимулом до прийому їжі є не голод, а емоційний дискомфорт (роздратування, тривога, емоційна пригніченість, поганий настрій, образа, розчарування тощо), тобто людина заїдає свої проблеми [5]. Крім того, даний вид порушення може відповідати рубриці F50.4 в МКХ-10 «Психогенне переїдання (гіперфагічна реакція на стрес)», однак лікарі-гастроентерологи досить часто не приділяють зазначеному психологічному порушенню належної уваги, не направляють на консультацію до психотерапевта/психіатра, не відображають діагноз, попри наявний код у МКХ-10. Усе це свідчить про те, що такий фактор, як стрес, навіть в умовах війни досі недооцінюється українськими гастроентерологами. Хоча емоційна харчова поведінка може бути представлена пароксизмальною формою (компульсивна харчова поведінка) або переїданням з порушенням добового ритму прийому їжі (синдром нічної їжі). І саме до цієї рубрики повинні відноситися люди, які у період війни заїдають стрес.

Отримані дані стосовно депресії та тривоги збігаються з даними інших вчених, які виявили у значної частини українського населення підвищений рівень тривоги, депресії через війну [23].

Таким чином, враховуючи той факт, що війна торкнулася кожного українця і питання подолання стресу під час військових дій турбує усіх мешканців України, ми розробили алгоритм спостереження для пацієнтів,

у яких за результатами DEBQ виявився емоційгенний тип харчової поведінки та/або такі психоемоційні порушення, як тривога та депресія.

Висновки

1. Встановлено, що психоемоційний стан хворих з гастроентерологічною патологією в умовах дії факторів воєнного часу виявлявся у вигляді тривожних та/або депресивних змін різного ступеня вираженості у 45,0 % пацієнтів та мав позитивні кореляції з показниками тривоги та депресії ($r = 0,647$, $p = 0,0001$).

2. Емоційгенний тип харчової поведінки діагностувався у 32,5 % обстежених хворих та позитивно корелював з рівнем тривоги і депресії ($r = 0,38$, $p = 0,015$ та $r = 0,34$, $p = 0,03$ відповідно).

3. Для покращення результатів лікування пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту на тлі підвищеної ваги/ожиріння в умовах дії факторів воєнного часу доцільно вивчати особливості харчової поведінки та психоемоційного статусу, а за наявності виражених змін проводити лікувальні заходи сумісно з психотерапевтами та дієтологами.

Перспективи подальших досліджень. Вважаємо, що необхідні подальші дослідження з метою вивчення впливу факторів воєнного часу на здоров'я населення України, на виникнення та розвиток гастроентерологічної патології в контексті вивчення психосоматичних особливостей, рівнів тривоги/депресії та особливостей харчової поведінки у різних категорій населення України, наприклад військовослужбовців, пересічних громадян, дітей тощо. Доцільно також зосередити увагу на психотерапевтичних підходах та реабілітаційних програмах, враховуючи, що ментально та фізично через російську агресію постраждали мільйони українців.

Етичні норми. Ця оглядова стаття базується на аналізі отриманих результатів власного дослідження та публічно доступних наукових даних, опублікованих у рецензованих журналах, клінічних рекомендаціях та базах даних. Дослідження виконано відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000 р., з поправками 2008 р.). Проведене дослідження узгоджене та затверджене протоколом комісії з біоетики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», оскільки стаття є частиною науково-дослідної роботи, яка виконувалася в даній установі. Усіх пацієнтів проінформували щодо мети та характеру дослідження, і вони дали добровільну інформовану згоду на участь у ньому.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота виконувалася відповідно до плану досліджень ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів. Демешкіна Л.В. — концепція та дизайн статті, написання статті, пошук і вивчення наукової літератури.

Список літератури

1. Лепканич А.О., Миронюк І.С. Особливості харчової поведінки студентської молоді в залежності від форми освітнього процесу. Громадське здоров'я в Україні: проблеми та способи їх вирішення : матеріали V науково-практичної конференції з міжнародною участю на вшанування пам'яті М.Г. Гуревича (1891–1937), засновника та керівника першої в Україні кафедри соціальної гігієни при Харківському медичному інституті, м. Харків, 28 жовтня 2022 р. Харків, 2022. С. 193–194.
2. Gulich M, Fedorova D, Petrenko O, Vepsäläinen H, Erkkola M. War exposure and changes in eating behaviours in Ukrainian school-aged children: A cross-sectional online survey. *Matern Child Nutr.* 2025. № 21(1). P. e13729. doi: 10.1111/mcn.13729.
3. Крикун У., Овденко А. Вплив хронічного стресу на харчову поведінку. Фізіологія — медицині, фармації та педагогіці: Актуальні проблеми та сучасні досягнення : тези X Всеукр. наук. конф. студ. та молод. вчених з фізіології з міжнародною участю. Харків, ХНМУ. 15 травня 2024 р. С. 24–27.
4. Марчук А.В., Шнейдер О.А. Емпіричне дослідження особливостей харчової поведінки сучасної молоді в умовах стресу. Фізіологія — медицині, фармації та педагогіці: актуальні проблеми та сучасні досягнення : тези X Всеукр. наук. конф. студ. та молод. вчених з фізіології з міжнародною участю. Харків, ХНМУ. 15 травня 2024 р. С. 27–29.
5. Hill D, Conner M, Clancy F, Moss R, Wilding S, Bristow M, O'Connor DB. Stress and eating behaviours in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Health Psychol Rev.* 2022. № 16(2). P. 280–304. doi: 10.1080/17437199.2021.1923406. Epub 2021 May 24. PMID: 33913377.
6. Соколова Л.К., Булаченко О.В. Надлишкова вага та ожиріння в умовах стресу: ігнорувати чи реагувати? Здоров'я України. 2022. № 4 (Тематичний номер). С. 17–19.
7. Dakanalis A, Mentzelou M, Papadopoulou SK, Papandreou D, Spanoudaki M, Vasios GK, Pavlidou E, Mantzorou M, Giaginis C. The Association of Emotional Eating with Overweight/Obesity, Depression, Anxiety/Stress, and Dietary Patterns: A Review of the Current Clinical Evidence. *Nutrients.* 2023. № 15(5). P. 1173. doi: 10.3390/nu15051173. PMID: 36904172; PMCID: PMC10005347.
8. Correia JC, Locatelli L, Hafner C, Pataky Z, Golay A. Rôle du stress dans l'obésité [The role of stress in obesity]. *Rev Med Suisse.* 2021. № 17(731). С. 567–570. French. PMID: 33760418.
9. Amsalem D, Haim-Nachum S, Lazarov A, Levi-Belz Y, Markowitz JC, Bergman M, Rafaeli AK, Brenner LA, Nacasch N, Wainberg ML, Lurie I, Mendlovic S, Neria Y. The effects of war-related experiences on mental health symptoms of individuals living in conflict zones: a longitudinal study. *Sci Rep.* 2025. № 15(1). P. 889. doi: 10.1038/s41598-024-84410-3. PMID: 39762464; PMCID: PMC11704351.
10. Shamir-Stein N, Feldblum I, Rotman E, Cohen S, Brand E, Kivity S, Saban M. Exploring the Self-Reported Physical and Psychological Effects in a Population Exposed to a Regional Conflict. *J Community Health.* 2024. № 49(4). P. 674–681. doi: 10.1007/s10900-024-01337-6. PMID: 38393653; PMCID: PMC11306501.
11. Арефнія С. Проблеми адаптації до умов війни українців, які стали героями телевізійної програми «Допомога психолога». Організаційна психологія. Економічна психологія. 2022. № 2(26). С. 7–15. <https://doi.org/10.31108/2.2022.2.26.1>.
12. Cosic K, Kopilas V, Jovanovic T. War, emotions, mental health, and artificial intelligence. *Front Psychol.* 2024. № 15. P. 1394045. doi: 10.3389/fpsyg.2024.1394045. PMID: 39156807; PMCID: PMC11327060.

13. Lim ICZY, Tam WWS, Chudzicka-Czupała A, McIntyre RS, Teopiz KM, Ho RC, Ho CSH. Prevalence of depression, anxiety and post-traumatic stress in war- and conflict-afflicted areas: A meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2022. № 13. P. 978703. doi: 10.3389/fpsyt.2022.978703. PMID: 36186881; PMCID: PMC9524230.
14. Данилюк І.В., Тохтамиш О.М. Особливості переживання стресу війни українцями. *Український психологічний журнал*. 2024. № 1(21). С. 23-39. doi: [https://doi.org/10.17721/ujp.2024.1\(21\).2](https://doi.org/10.17721/ujp.2024.1(21).2).
15. Polanka BM, Vransy EA, Patel J, Stewart JC. Depressive Disorder Subtypes as Predictors of Incident Obesity in US Adults: Moderation by Race/Ethnicity. *Am J Epidemiol*. 2017. № 185(9). P. 734-742. doi: 10.1093/aje/kwx030. PMID: 28369312; PMCID: PMC5411674.
16. Benbaibiche H, Saidi H, Bounihi A, Koceir EA. Emotional and external eating styles associated with obesity. *J Eat Disord*. 2023. № 11(1). P. 67. doi: 10.1186/s40337-023-00797-w. PMID: 37131270; PMCID: PMC10152697.
17. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983. № 67(6). P. 361-70.
18. van Strien T, Frijters JER, Bergers GPA, Defares PB. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for Assessment of Restrained, Emotional, and External Eating Behavior. *International Journal of Eating Disorders*. 1986. № 5. P. 295-315.
19. Індекс маси тіла серед дорослих [in English] <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/indicator-group-details/GHO/bmi-among-adults>. Дата звернення: 11.02.2025.
20. van Strien T. Causes of Emotional Eating and Matched Treatment of Obesity. *Curr Diab Rep*. 2018. № 18(6). P. 35. doi: 10.1007/s11892-018-1000-x. PMID: 29696418; PMCID: PMC5918520.
21. Chudzicka-Czupała A, Hapon N, Chiang SK, Żywiołek-Szeja M, Karamushka L, Lee CT, Grabowski D, Paliga M, Rosenblatt JD, Ho R, McIntyre RS, Chen YL. Depression, anxiety and post-traumatic stress during the 2022 Russo-Ukrainian war, a comparison between populations in Poland, Ukraine, and Taiwan. *Sci Rep*. 2023. № 13(1). P. 3602. doi: 10.1038/s41598-023-28729-3. PMID: 36869035; PMCID: PMC9982762.
22. Jain N, Prasad S, Czárth ZC, Chodnekar SY, Mohan S, Savchenko E, Panag DS, Tanasov A, Betka MM, Platos E, Świątek D, Krygowska AM, Rozani S, Srivastava M, Evangelou K, Gristina KL, Bordeniuc A, Akbari AR, Jain S, Kostiks A, Reinis A. War Psychiatry: Identifying and Managing the Neuropsychiatric Consequences of Armed Conflicts. *J Prim Care Community Health*. 2022. P. 21501319221106625. doi: 10.1177/21501319221106625.
23. Kurapov A, Danyliuk I, Loboda A, Kalaitzaki A, Kowatsch T, Klimash T, Predko V. Six months into the war: a first-wave study of stress, anxiety, and depression among in Ukraine. *Front Psychiatry*. 2023. № 14. P. 190465. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1190465.

Отримано/Received 04.04.2025

Рецензовано/Revised 15.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 24.04.2025 ■

Information about author

Larysa Demeshkina, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Department of Gastrointestinal Diseases, Diet and Nutrition, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7301-1857>

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

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

Authors' contribution. L.V. Demeshkina — article conception and design, article writing, search and study of scientific literature.

L.V. Demeshkina

Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine

The relationship between emotional eating behavior and psychoemotional state of patients with gastroenterological diseases under the influence of wartime factors in Ukraine

Abstract. Background. Russia-Ukraine war is powerful stressor trigger that can lead to psychological disorders (e.g., depression, anxiety) in Ukrainian population. It is known that war and stress can also change people's eating habits. The purpose was to study the relationship between the level of depression and anxiety and emotional eating behavior in patients with gastroenterological diseases under the influence of wartime factors. **Materials and methods.** Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Dutch Eating Behavior Questionnaire were used. HADS (both depression and anxiety) scores ≥ 8 and ≥ 11 , respectively, indicated borderline abnormal and abnormal disorders, respectively. Body mass index (weight/height²) was calculated as well. **Results.** Forty patients with different gastroenterological diseases were included in this study. A mandatory condition for patients' inclusion was their living in Ukraine from the beginning of Russian aggression until hospital admission. The mean age of the participants was (37.53 $\pm$ 1.59) years, range was 18–52 years, and most of them were male (70.0 %). There are changes in some indices of psycho-social status in 45.0 % of patients. Anxious and depressive changes

(borderline abnormal and abnormal) were revealed in 42.5 and 17.5 % of patients, correspondingly, and 15.0 % of patients had their combination. The emotional eating behavior was diagnosed in 32.5 % of the examined patients, and it positively correlated with the level of anxiety and depression ($r = 0.38$, $p = 0.015$ and $r = 0.34$, $p = 0.03$, respectively), and negatively correlated with age ($r = -0.51$, $p = 0.001$). **Conclusions.** More than a third of patients with gastroenterological diseases had abnormal anxiety or depression during Russia-Ukraine war. Strong positive correlation was found between anxiety, depression and emotional eating behavior. Further research is needed to evaluate the overall impact of the war on health of Ukrainian people, including their psychosocial status. The rehabilitation intervention, special medical programs, and international help are needed for Ukrainian population to overcome war consequences that influenced people health.

Keywords: patients with gastroenterological diseases; war exposure; Ukraine; depression; anxiety; emotional eating behavior; Dutch Eating Behavior Questionnaire; Hospital Anxiety and Depression Scale; body mass index

УДК 616.33-002:(614.2/615.072+614.252.1):614.23.25

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.2.2025.673>

Палій І.Г.¹, Мелашенко С.Г.¹, Ксенчин О.О.¹, Яцюк С.О.²

¹ Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

² ТОВ «Лікувально-діагностичний центр «Меділюкс», м. Вінниця, Україна

Прихильність лікарів первинної ланки до виконання рекомендацій з діагностики та лікування диспепсії, асоційованої з *Helicobacter pylori*: результати опитування

Резюме. Актуальність. Нечисленні дослідження, в яких вивчалась прихильність лікарів загальної практики (ЛЗП) до положень керівництв з лікування нозологій, асоційованих з *Helicobacter pylori* (Hр), показують недостатню якість допомоги групі населення з цією інфекцією, поширеною в різних кутках світу. В Україні дане питання досі не вивчалось. **Мета:** вивчити дотримання лікарями загальної практики сучасних рекомендацій щодо ведення пацієнтів з диспепсією, включаючи уніфіковані клінічні протоколи первинної допомоги при диспепсії та пептичній виразці, схвалені Міністерством охорони здоров'я України. **Матеріали та методи.** Було проведено опитування 132 лікарів загальної практики за допомогою онлайн-анкети MS Forms. Воно включало 3 клінічні випадки з типовою клінічною маніфестацією диспепсії за умови інфікування Hр. Було запропоновано визначитись з переліком доречних тестів первинної та заключної діагностики Hр, обрати адекватні режими ерадикації з 8 патернів. **Результати.** Найпопулярнішими методами первинної діагностики Hр були визначення фекального антигену до Hр в калі (51,5 % респондентів), 13С-уреазний дихальний тест (50 % респондентів) та швидкий уреазний тест під час ЕГДС (38,6 % респондентів). 7,6 % ЛЗП хибно рекомендували аміачний дихальний тест. 8,3 % ЛЗП невірно обрали IgM замість оцінки сумарних антитіл у сироватці. Попри відсутність у клінічних випадках «червоних прапорців», 36,4 % респондентів пропонували при позитивному результаті тесту ендоскопію та інші зайві тести. Лише 1,5 % опитаних пропонували прогресивний підхід визначення чутливості Hр до кларитроміцину методом ПЛР. 43,9 % ЛЗП обрали тільки правильні режими ерадикації Hр, враховуючи гіпотетично значну поширеність первинної резистентності до антибіотиків в Україні. 14,4 % респондентів обирали і адекватні, і неадекватні схеми. 40 % ЛЗП плутались з первинною та вторинною терапією або обмежувались лише простою потрібною терапією. Серед сімейних лікарів популярним є сумісне з ерадикацією призначення пробіотиків (55,3 %). У 42 % випадків персистенції симптомів диспепсії після вдалої ерадикації Hр ЛЗП направляли пацієнтів до фахівців вторинної ланки, а 43 % намагались самостійно розв'язати задачу, призначивши адекватні тести візуалізації та симптоматичну терапію. 13 % ЛЗП неправомірно рекомендували повторну ерадикацію. **Висновки.** Актуальне опитування виявило недостатнє дотримання поточних рекомендацій щодо діагностики та лікування Hр-інфекції серед ЛЗП Вінниччини, що в цілому збігається з ситуацією в інших країнах. Великим резервом для поліпшення є удосконалення системи безперервного професійного розвитку з задіянням реальних мотиваційних механізмів.

Ключові слова: лікарі загальної практики; ведення хворих; *Helicobacter pylori*; лікування; ерадикація; клінічні рекомендації; прихильність

Вступ

Розлади шлунково-кишкового тракту є доволі поширеними у практиці лікарів загальної практики (ЛЗП): на них припадає близько 10 % від усіх звернень [1]. Трьома найчастішими проблемами із травленням, з приводу яких пацієнти звертаються до сімейного лікаря, є диспепсії, інфікування *Helicobacter pylori* (*Hp*) та синдром подразненої товстої кишки [1, 2]. В епоху швидких змін, що відбуваються наразі в охороні здоров'я, з акцентом на ефективному використанні коштів у первинній ланці, сімейні лікарі є ключовими суб'єктами, що можуть зробити істотний внесок у боротьбу з таким визнаним чинником ризику низки небезпечних захворювань, як *Helicobacter pylori*.

Слід зазначити, що, за оцінками експертів, у світі зараз інфіковано понад 4 мільярди осіб [3]. Таким чином, проведення ерадикації *Hp* стосується не тільки лікування значної кількості пацієнтів зі шлунковою диспепсією, але і можливостей запобігання ушкодженню верхнього відділу травного тракту при прийомі нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), запобігання аденокарциномам шлунка і навіть комплексного лікування деяких гематологічних розладів [4].

Загальносвітовий тренд на зниження захворюваності на пептичні виразки [3, 5–7], включно з епізодами ультрогенних перфорацій [8, 3], протягом останніх 30 років фахівці пов'язують не тільки з поліпшенням гігієнічної ситуації і введенням у практику інгібіторів протонної помпи (ІПП), а значною мірою з цілеспрямованою політикою з виявлення та ерадикації *Hp*. Проведені заходи також призвели до суттєвого зниження захворюваності на рак шлунка. Так, в Україні грубий показник захворюваності з 31,4 випадку на 100 000 населення у 1999 році знизився до 17,1 у 2021 році [9].

ЛЗП делегуються компетенції з лікування та діагностики *Hp*-інфекції у таких стандартних ситуаціях: а) *Hp*-асоційовані диспепсії, дуоденальні пептичні виразки; б) НПЗП-гастропатії; в) асимптомні особи першої лінії спорідненості з хворим на рак шлунка; г) *Hp*-позитивний статус в осіб з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, залізодефіцитною анемією, тромбоцитопенічною пурпурою. Вказані положення висвітлені в настановах DUODECIM, рекомендованих Державним експертним центром МОЗ України для лікарів первинної ланки.

В цілому понад 30-річний досвід масового проведення ерадикаційної терапії *Hp* довів правильність гасла, оголошеного у свій час в найавторитетнішому медичному виданні Lancet Девідом Грехемом: «Тільки мертвий *Helicobacter* є хорошим *Helicobacter*'ом» [10].

Вивчення прихильності лікарів загальної практики до дотримання настановних документів з ведення *Hp*-асоційованих захворювань є предметом багатьох досліджень, які виконувались у різних частинах світу [11–17]. Загальна оцінка характеризує знання як недостатні та наголошує на необхідності спрощення наявних рекомендацій для кращого усвідомлення сімейними лікарями їх основних положень.

У нашій країні подібних досліджень проведено не було, попри існування з 2012 року національної Адаптованої клінічної настанови та Уніфікованого клінічного протоколу первинної медичної допомоги «Диспепсія» (Наказ МОЗ України № 600 від 03.08.2012 р.) [18], оновлених Рекомендацій з диспепсій Української гастроентерологічної асоціації (УГА) 2020 року [19] та оновленого уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої допомоги при пептичних виразках (Наказ МОЗ України № 1514 від 25.10.2023 р.) [20].

Мета роботи: визначити рівень знань лікарів загальної практики — сімейної медицини в Україні щодо поточних рекомендацій з діагностики та лікування *Hp*-інфекції та умінь їх застосовувати у клінічній практиці.

Матеріали та методи

Нами було проведено опитування лікарів первинної ланки стосовно аспектів ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori* на змодельованих фенотипах пацієнтів.

Серед змодельованих пацієнтів були:

- пацієнт № 1 — чоловік 23 років з диспептичними скаргами у вигляді постпрандального дистрес-синдрому (ПДС) без тривожних симптомів;
- пацієнт № 2 — жінка 35 років з диспептичними скаргами у вигляді епігастрального больового синдрому (ЕБС) без тривожних симптомів;
- пацієнт № 3 — жінка 38 років з диспептичними скаргами у вигляді комбінації ЕБС та ПДС без тривожних симптомів.

Оскільки лікування функціональної диспепсії (ФД) відповідно до міжнародних та вітчизняних настанов потребує дотримання стратегії «тестуй (*Hp*) та лікуй (її)» [4, 2, 19], то в рамках опитування ми запропонували лікарям дати відповіді на запитання, які стосувались методів первинної діагностики та контролю ерадикації *Hp*, схем ерадикаційної терапії *Hp* та таких важливих аспектів, як вибір певної молекули ІПП та застосування пробіотиків під час ерадикації.

Крім того, ми запитали про думку лікарів первинної ланки стосовно їх подальшої тактики у випадку повернення у пацієнтів диспептичних скарг після успішної ерадикації *Hp*.

Кожен лікар отримував посилання на електронну версію опитувальника (у форматі Microsoft Forms), де самостійно вносив відповіді на запропоновані запитання. Перед опитуванням учасники давали свою згоду на анонімну участь у дослідженні та згоду на узагальнений аналіз та оприлюднення результатів дослідження.

Усі відповіді надходили в електронну базу, на основі якої нами проводився аналіз отриманих результатів. Статистичні розрахунки проводились програмним забезпеченням MedCalc®, version 12.5.0.0, з обрахуванням відносних величин (відсотків).

Результати

В опитуванні, яке тривало з липня до грудня 2024 року, взяли участь 132 лікарі первинної ланки з лікувальних закладів м. Вінниці, Вінницької області та деяких інших областей Центральної України.

На запитання «Який тест (тести) Ви б обрали у разі необхідності первинного визначення інфікування *Helicobacter pylori*?» лікарям була надана можливість обрати один або кілька із запропонованих варіантів.

Рейтинг відповідей респондентів наведений на рис. 1. Найпопулярнішими методами первинної діагностики *Hp* у лікарів виявились такі: визначення фекального антигену до *Hp* (51,5 % респондентів), уреазний дихальний тест з міченою сечовиною 13C (50 % респондентів) та швидкий уреазний тест під час ЕГДС (38,6 % респондентів).

Слід зазначити, що згідно з рекомендаціями Маастрихтського VI/Флорентійського консенсусу, який на сьогодні розглядається у всьому світі як вірцевий документ стосовно менеджменту інфекції *Hp*, виділені певні неінвазивні тести, які можуть виявити інфекцію *Hp* з достатньою чутливістю та специфічністю [4]. До них належать: дихальний тест із сечовиною 13C (UDT), тест на визначення антигену в калі (SAT) і серологічні тести на визначення антитіл (IgG) до *Hp*. Однак слід пам'ятати, що тести на визначення IgG не розрізняють активні та попередні інфекції і можуть застосовуватись лише для первинної діагностики, проте не підходять для оцінки успіху ерадикаційного лікування. У разі необхідності проведення ЕГДС зазначений консенсус рекомендує додатково брати зразки тканин (біопсію) для оцінки статусу *Hp*, в тому числі методом швидкого уреазного тесту.

Враховуючи зазначені рекомендації, опитані лікарі переважно обирають актуальні методи діагностики інфікування *Hp*, за виключенням незначної кількості респондентів, що обрали серед запропонованих варіантів визначення IgM (8,3 %) та призначення тесту без достатньої доказової бази — так званого хелік-тесту (7,6 %).

На запитання «Чи призначали б Ви якісь додаткові методи обстеження у разі наявності інфікування *Helicobacter pylori*?» 63,6 % опитаних лікарів відповіли, що не призначали б, а 36,4 % — призначили б. Додаткові

обстеження, необхідні на їхню думку, лікарі вносили самостійно, тобто це питання було відкритим.

Серед тих, хто рекомендував додаткові обстеження, дві третини рекомендували б проведення ЕГДС (25 % від усіх 132), хоча, згідно з умовами клінічних випадків, описані пацієнти — це чоловік до 35 років та жінки до 45 років без тривожних симптомів (так званих червоних прапорців), для яких проведення ЕГДС на цьому етапі не є обов'язковим згідно з уніфікованим клінічним протоколом [18] та не відіграє ніякої ролі для призначення наступної ерадикаційної терапії (рис. 1). Адже серед показань до проведення ЕГДС зазначається не наявність *Hp*, а наявність тривожних гастроєзофагеальних симптомів [19].

Загалом серед запропонованих лікарями додаткових обстежень лише визначення чутливості *Hp* до антибіотиків є таким, що може мати значення для подальшого лікування, оскільки на сьогодні поріг стійкості до кларитроміцину в 15 % перевищено в більшості регіонів світу, а це є підставою для вказаного тестування [21].

Наступне запитання стосувалось схем ерадикаційної терапії, яким віддають перевагу опитані лікарі первинної ланки. Отримані відповіді наведені на рис. 2.

При проведенні оцінки правильності відповідей ми розглядали Україну як регіон з невідомою поширеністю кларитроміцин-резистентних штамів *Hp* [20], а отже, вірогідно більшою, ніж 15 %, тому лише 3 схеми з наданих були адекватні вимогам VI Маастрихтського консенсусу.

Оскільки при відповіді в респондентів була можливість обрати декілька варіантів ерадикаційних схем, нами було підраховано, яка частина лікарів обирала лише відповідні до рекомендацій схеми першої лінії ерадикації *H. pylori*. Частка таких серед опитаних становила 43,9 %. Частина лікарів серед запропонованих схем обирала лише невідповідні, вони становили 40 % респондентів. Були лікарі, що обирали як відповідні, так і невідповідні рекомендаціям схеми, таких виявилось 14,4 %.



Рисунок 1 — Методи первинної діагностики *H. pylori* та додаткові методи діагностики, що застосовуються опитаними лікарями, %

Що стосується переваги, яку надають лікарі певній з молекул ІПП під час призначення ерадикації *H. pylori*, то встановлено, що половина (52,3 %) опитаних надає перевагу молекулі пантопразолу, далі з суттєвим відривом в рейтингу знаходяться молекули рабепразолу (17,4 %) та езомепразолу (12,9 %), і лише 6,1 % респондентів не виділяють певний ІПП в ерадикаційній схемі (рис. 3).

55,3 % опитаних лікарів при проведенні курсу ерадикації *Hp* вважали за потрібне водночас призначити пробіотичні засоби. Ми запитали, які саме пробіотики вони використовують. Результати наведені на рис. 3. Виявилось, що половина з них (49,3 %) надає перевагу комплексам лакто- та біфідобактерій, близько третини (30,1 %) використовує комплекси лакто-, біфідобактерій та *S. boulardii* та ще 20,6 % респондентів застосовують лише *S. boulardii*.

Наступний розділ опитування стосувався контролю проведеної ерадикації *Hp*. Отримані нами дані свідчать про те, що 84,9 % опитаних лікарів проводять контроль ерадикації. Серед них 53 % проводять контроль через 4 тижні після закінчення курсу лікування, 31 % — через 6 тижнів та 13 % — через 2 тижні (рис. 4).



Рисунок 2 — Рейтинг схем ерадикації *H. pylori*, які застосовують опитані лікарі первинної ланки (n = 132), %



Рисунок 3 — Рейтинг молекул ІПП та пробіотиків, що застосовуються опитаними лікарями в схемах ерадикації *H. pylori*, %

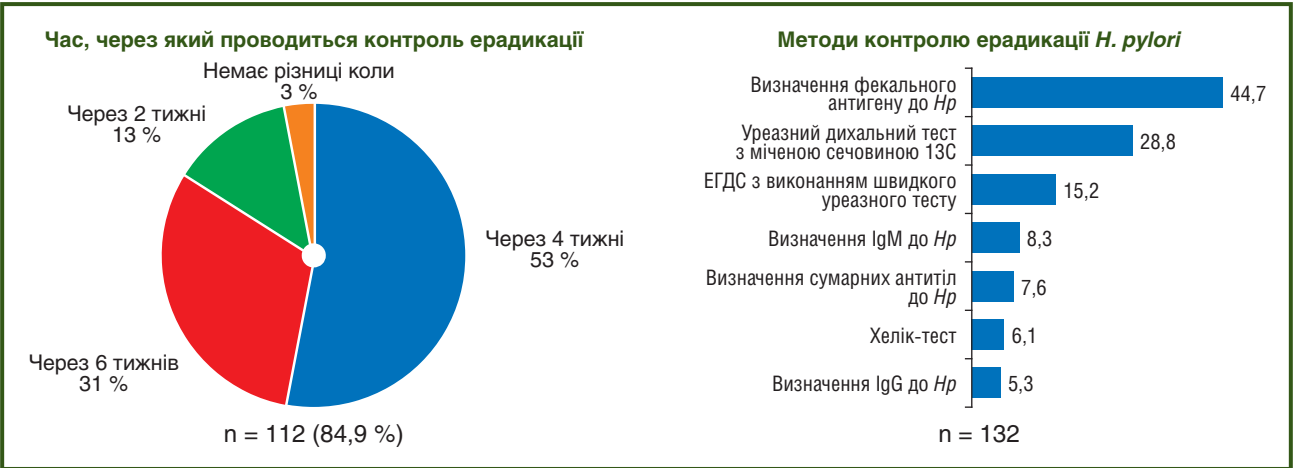


Рисунок 4 — Часові проміжки та методи контролю ерадикації *H. pylori*, що застосовуються опитаними лікарями, %

Отже, 84 % опитаних лікарів проводять контроль ерадикації у правильних часових межах.

Що стосується методів діагностики, які використовуються опитаними лікарями, то результати відповідей на це питання наведені на рис. 4. Встановлено, що більшість опитаних обрала варіант відповіді з визначенням фекального антигену до *Hp* (44,7 % респондентів), дихальний тест із сечовиною 13C обрала 28,8 % опитаних, а швидкий уреазний тест під час ЕГДС — 15,2 % лікарів.

Варто зазначити, що рекомендація до виконання швидкого уреазного тесту є неправильним варіантом відповіді, оскільки ніхто зі змодельованих нами в ситуаційних задачах пацієнтів не мав необхідності у проведенні ендоскопії після лікування.

Привертає увагу те, що серологічні методи для контролю ерадикації (визначення IgG, IgM, визначення сумарних антитіл до *Hp*) обирають сумарно 21,2 % респондентів, хоча сучасні рекомендації чітко вказують: серологічні методи не можуть бути використані для перевірки ефективності ерадикації [4].

Частина лікарів, хоча й невелика, для контролю ерадикації застосовує так званий хелік-тест, який не має доведеної вірогідності в жодній публікації.

В останньому нашому запитанні ми поцікавились про подальшу тактику лікарів у разі, коли після вдалої ерадикації через нетривалий час у пацієнта відбувається повернення скарг. Результати наведені на рис. 5.

Думки лікарів тут розділились: 42 % респондентів зазначили, що в такому разі направляють пацієнта на консультацію до вузьких спеціалістів на вторинну ланку, проте інші 40 % повідомили, що більш детально обстежують пацієнта. На нашу думку, більш логічною є стратегія направлення на вторинну ланку надання допомоги, оскільки у цьому разі йдеться про пошук можливої органічної патології гастродуоденальної зони або про підтвердження діагнозу «функціональна шлункова диспепсія», що не є завданням лікарів первинної ланки.

Варто зазначити, що, крім цих двох варіантів відповідей, невелика частина респондентів вказала, що вони призначають симптоматичне лікування (3 %), що в цілому узгоджується з клінічними рекомендаціями Української гастроентерологічної асоціації із ведення пацієнтів з диспепсією, у яких зазначено, що хворим, у яких залишаються симптоми після ерадикації, рекомендується емпірична терапія ІПП або призначення комбінації ІПП + прокінетик [19]. Однак зазначені рекомендації більше стосуються гастроентерологів, тому, на нашу думку, в таких випадках лікарям первинної ланки все ж варто направляти пацієнта до вузького спеціаліста.

Крім того, 13 % опитаних лікарів повторюють ерадикацію, що абсолютно неправильно, оскільки у запитанні було вказано на успішну ерадикацію *Hp*.

2 % респондентів вказали, що, на їхню думку, пацієнт не потребує додаткових обстежень, однак насправді наявність клінічних симптомів у пацієнта потребує подальших активних дій лікаря, отже, цей варіант відповіді також є неправильним.

Обговорення

Згідно з проведенням нами опитуванням лікарів в цілому продемонстрували обізнаність у проблемі хелікобактерної інфекції.

Респонденти орієнтуються в діагностичних тестах як для первинної діагностики *Hp*-інфекції, так і для контролю ерадикації. Водночас варто констатувати, що у другій з названих ситуацій п'ята частина ЛЗП неправильно застосувала серологічні тести, кожний шостий їх робив у невідповідний термін, що в цілому відображає недостатній рівень теоретичної підготовки з основ патофізіології та імунології.

Що стосується застосування хелік-тесту, який обирали майже 8 % сімейних лікарів, то основна відповідальність лежить на дозвільних органах, які майже 20 років тому внесли до Державного реєстру медичної техніки та виробів медичного призначення це діагнос-

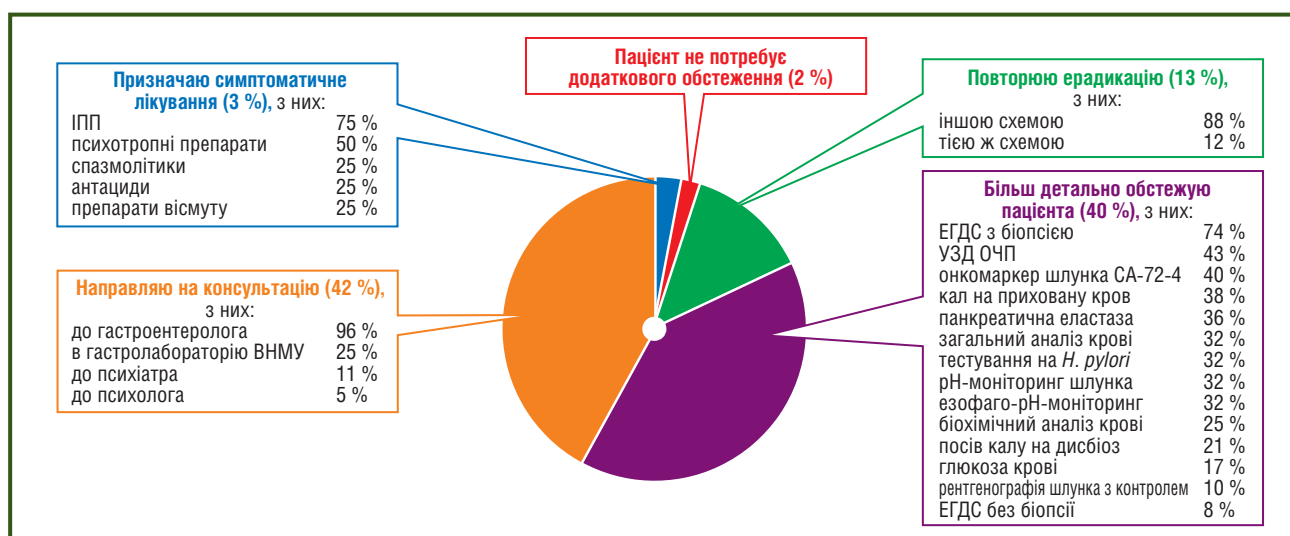


Рисунок 5 — Подальша тактика опитаних лікарів у випадку повернення скарг через нетривалий час після вдалої ерадикації *H. pylori* (n = 132), %

тичне обладнання без належної процедури сертифікації з застосуванням надійних референтних методик. Вказаний виріб постачався з російської федерації і протягом багатьох років розглядається як метод, що повністю себе дискредитував. Завдання наукової громадськості — донести цю інформацію до лікарів первинної ланки, а їм, у свою чергу, у роботі користуватися лише діагностичними методами, схваленими вітчизняними та міжнародними настановами.

Стосовно необхідності додаткових тестів при виявленні *Hp*-інфекції 25 % респондентів, на жаль, запропонували ендоскопію, демонструючи нерозуміння та неприхильність до стратегії «тестуй (*Hp*) та лікуй (її)». Тут найбільш доречним був би аналіз на чутливість *Hp* до антибіотиків. Так зробив лише один з опитаних лікарів.

Широке застосування лікувальної стратегії, що базується на визначенні чутливості (susceptibility-based therapy), є перспективним напрямом поліпшення ефективності лікування через зростання первинної резистентності до антибактеріальних препаратів, які застосовуються в ерадикаційних схемах, особливо до кларитроміцину. Відомий гастроентеролог David Graham у статті 2024 року активно пропагує в США застосування методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та його удосконалення у вигляді так званого секвенування наступної генерації (NGS *PyloriDx*[™]/*PyloriAR*[™]) при терапії першої лінії, зокрема на первинному рівні надання медичної допомоги [22].

Наголошується, що визначення чутливості до антибіотиків вже не потребує складного бактеріологічного методу, який рекомендувався в попередніх настановах для застосування перед призначенням «терапії порятунку» при невдалих попередніх спробах ерадикації *Hp*. На сьогодні подібна діагностика стала доступною для лікарів та їх пацієнтів в Україні. Доцільність тестування резистентності до кларитроміцину незалежно від первинного/вторинного лікування була також закріплена в рекомендаціях Маастрихтського консенсусу 2022 року з посиланням на результати метааналізу Gong зі співавторами [23].

Серед запропонованих в опитуванні схем ерадикації *Hp* вісмутмісна квадритерапія (ІПП + тетрациклін + метронідазол + колоїдний субцитрат вісмуту) та невісмутмісна квадритерапія (ІПП + кларитроміцин + амоксицилін + метронідазол) є такими, що відповідають сучасним рекомендаціям (тобто забезпечують достатній відсоток успішних ерадикацій) для першої лінії [4]. Адже саме такий підхід до першої лінії рекомендує зазначений документ для країн з високим рівнем резистентності до кларитроміцину (> 15 %) або для тих регіонів, де рівень резистентності невідомий, куди варто відносити Україну, оскільки у нас не проводилось національних досліджень щодо резистентності *Hp* до кларитроміцину, метронідазолу та левофлоксацину.

Крім зазначених вище, нами віднесена до схем, що відповідають рекомендаціям, квадритерапія з вісмутом на основі амоксициліну та кларитроміцину (ІПП + кларитроміцин + амоксицилін + колоїдний субцитрат вісмуту), яку лікарі Вінницької області розпочали використовувати з 2005 року [24], тоді як в офіційних

Маастрихтських рекомендаціях вона з'явилась тільки у IV консенсусі [25]. У сучасних публікаціях її називають modified bismuth quadruple therapy (mBQT) — модифікованою квадритерапією з вісмутом [26].

Європейський реєстр лікування інфекції *Hp* (*Hp*-Eu-Reg) в нещодавно опублікованому аналізі ефективності першої лінії ерадикації *Hp* продемонстрував, що зазначена схема має оптимальну ефективність (> 90 %) за всіма показаннями до лікування, окрім ГЕРХ [27]. Це ж положення про високу ефективність модифікованої квадритерапії з вісмутом підтвердив останній метааналіз, що охоплював 9162 пацієнти у 35 РКД з різних куточків світу [26].

Вказана схема показала найвищу ефективність (87 %) під час аналізу результатів 13С-уреазних дихальних тестів, проведених з метою контролю ефективності антихелікобактерної терапії у Вінницькій області у період з 2006 до 2019 року [28].

Важливим аспектом успішної ерадикаційної терапії *Hp* є передбачуване та тривале пригнічення секреції хлористоводневої кислоти шлунком. У зв'язку з цим учасники Маастрихтського консенсусу радять застосовувати підвищені (подвійні) дози ІПП: наприклад, 40 мг омепразолу або еквівалентні дози інших ІПП, двічі на день [4]. Тобто на сьогодні рекомендації не виділяють певні молекули ІПП як пріоритетні до застосування, тому вибір будь-якого ІПП у подвійній дозі двічі на день є виправданим.

Ретельний аналіз ефективності застосування різноманітних схем ерадикаційної терапії *Hp* у Всеєвропейському реєстрі *Hp*-EuReg дозволив уточнити варіанти режимів терапії, коли ескалація доз ІПП до високих (наприклад, 80 мг омепразолу двічі на день) є особливо ефективною: 14-денна потрійна терапія та 10- або 14-денна супутня квадритерапія в першій лінії лікування [29]. Стандартні дози ІПП (наприклад, 40 мг омепразолу двічі на день) є достатніми в 10-денній квадритерапії з вісмутом.

Крім того, в одному з попередніх досліджень нами була виконана порівняльна оцінка ефективності різних схем антихелікобактерної фармакотерапії залежно від використаних у цих схемах ІПП, яка продемонструвала вірогідно гірші результати ерадикації ($p < 0,01$) лише для омепразолу при застосуванні квадритерапії з вісмутом на основі амоксициліну та кларитроміцину порівняно із використанням інших ІПП [28].

Успішність ерадикації *Hp* залежить від значень внутрішньошлункового рН під час проведення лікування. І.Г. Палій та співавтори [29] продемонстрували, що використання пантопразолу в дозі 0,04 г двічі на добу (за градацією *Hp*-EuReg — «низькі дози») забезпечує підтримку рівня внутрішньошлункового рН $\geq 5,0$ упродовж $(14,9 \pm 1,9)$ години на добу, що є достатнім для успішної ерадикації *Hp*, тому вибір пантопразолу більшістю опитаних лікарів не суперечить сучасним поглядам на склад ефективних ерадикаційних схем.

Перспективним кроком у напрямку блокади шлункової секреції при проведенні ерадикаційної терапії можна вважати перехід до більш потужних, тобто конкурентних, інгібіторів калієвих каналів [22].

Призначення пробіотиків під час ерадикаційної терапії *Hp* довго вважалося лікуванням без достатнього рівня доказів, але останній вітчизняний протокол 2023 р. з лікування пептичних виразок [20] визначає таку терапію як бажану (але не обов'язкову). Тому 44,7 % опитаних у дослідженні лікарів, не призначивши такий додатковий лікувальний засіб, формально не робили серйозної помилки.

Проте Маастрихтський VI/Флорентійський консенсус 2022 року майже одноставно констатує, що деякі лактобацили, зокрема *S. boulardii*, *Bifidobacterium* spp., є ефективними для запобігання низці побічних ефектів при призначенні антибіотикотерапії, а також дещо поліпшують успішність самої терапії [4].

Як видно з наведених нами результатів на рис. 3, ті лікарі, які призначають пробіотики, переважно використовують пробіотичні комбінації, що узгоджується з актуальними міжнародними рекомендаціями.

У 2024 році Yang зі співавторами провів чергове ревію клінічних спостережень, які вивчали клінічну ефективність пробіотиків в ерадикаційній терапії *Hp* [31]. Робота охоплювала 534 рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) у 28 метааналізах. Положення останнього Маастрихтського консенсусу були повністю підтверджені. Вірогідно кращим був відсоток успішних ерадикацій, ризик небажаних реакцій знижувався удвічі, хоча авторами і було зазначено, що на даний час бракує досліджень достатньо високої якості та є необхідність у розробці оптимальних режимів прийому пробіотиків, які б враховували склад мікроорганізмів, тривалість курсів, дози тощо.

За останніми даними згаданого вище Всеєвропейського реєстру *Hp*-EuReg, додавання пробіотиків є найбільш популярним у Європі, особливо в її східній частині, сягаючи 22 % [32]. На основі аналізу результатів лікування 36 699 пацієнтів автори публікації виявили збільшення шансів на вдалу ерадикацію в 1,6 раза і зменшення ризику виникнення усіх побічних ефектів в 1,5 раза.

Як зазначалось вище, ЛЗП знаходяться на передньому краї боротьби з *Hp*, але їхня прихильність до дотримання положень міжнародних рекомендацій, клінічних протоколів тощо є невисокою.

Наприклад, у дослідженні, проведеному в 2016 році в Ізраїлі [11], лише 43,6 % лікарів загальної практики регулярно підтверджують ерадикацію за допомогою неінвазивного тесту відповідно до рекомендацій. Із загальної кількості сімейних лікарів лише 41,1 % респондентів лікують усіх пацієнтів, у яких виявлено інфекцію *Hp*, а 58,1 % лікують лише пацієнтів із симптомами [11]. Етіологічний зв'язок між *Hp* і раком шлунка визнавали 45,0 % лікарів, і лише 30,9 % респондентів постійно або зазвичай перевіряють родичів першого ступеня хворих на рак шлунка, лише 14,1 % респондентів постійно або зазвичай перевіряють *Hp*-статус пацієнтів перед призначенням їм тривалої терапії НПЗП [11].

У Мексиці *Hp*-тестування (переважно серологічне) виконують лише 48,4 % хворих на пептичні виразки, 41,8 % пацієнтів з ГЕРХ, 39,2 % хворих з ФД, 19,7 % родичів хворих на рак шлунка, 14,1 % споживачів НПЗП

[Cano-Contreras]. Лікарі цієї країни не асоціювали симптоми ПДС (раннє насичення, дискомфорт) з ризиком *Hp*-інфекції, при цьому 72 % помилково вважали цю бактерію винуватицею ГЕРХ [17].

Практично такі ж знання демонстрували лікарі з Камеруну [33], при цьому вони щиро зізнались, що *Hp*-тестування взагалі не виконують, а проводять емпіричне ерадикаційне лікування.

Звичайно, доступність методів діагностики також суттєво впливає на знання та практичні навички в лікуванні диспепсій. При недоступності адекватних тестів лікарі не можуть дотримуватись сучасних положень стратегії test&treat, здобувати досвід у фармакотерапії.

В інших частинах світу ситуація незначно відрізняється [12–16].

Дещо краще виглядають ЛЗП з Європи. Наприклад, 73 % ЛЗП зі Словенії визнавали причинну роль *Hp* при аденокарциномі шлунка, 60 % — доречність ерадикації *Hp* у певних груп асимптомних декларантів [13]. Але, на думку експертів, лише 2,8 % з них правильно розв'язували задачі на визначення первинних і вторинних схем лікування, їх тривалості та компонентів [13].

У нашому опитуванні правильні схеми обрали 43 % респондентів, можливо, завдяки тому, що пропонувались шаблонні режими ерадикації. Ми вважали цей підхід в оцінюванні адекватним, адже сучасному лікарю при належному інформаційному забезпеченні, можливо, і не потрібно тримати у пам'яті схему лікування, адже її легко можна отримати з мережі Інтернет при обізнаності про сучасні національні та міжнародні настанови та протоколи. Однак згадана цифра (43 %) не може задовольняти ні медичних працівників, ні пацієнтів.

Проте сімейні лікарі в деяких аспектах виявляються більш вправними, ніж фахівці-гастроентерологи. Наприклад, вони є більш пильними щодо запобігання побічним ефектам ерадикаційної терапії та виявлення осіб з низьким комплаєнсом [34].

Комплаєнтність вважається одним з найвагоміших предикторів успішної ерадикації [35]. Скоріше за все, саме сімейний лікар буде тим, хто проводитиме першу в житті пацієнта ерадикаційну терапію *Hp*-інфекції. Він має витрати час на детальне пояснення мети цього лікування, загальний маршрут, його можливі побічні ефекти та пастки. Особливу увагу необхідно приділити особам з низькою прихильністю до лікування. Тривале консультування хворого перед початком терапії та підтримка при її проведенні вірогідно збільшують ефективність останньої [36]. Є позитивний досвід застосування щоденних коротких повідомлень на смартфон під час ерадикаційної терапії *Hp*. Це підвищує прихильність до лікування, а отже, кількість успішних втручань [37].

Таким чином, проведене нами опитування виявило недостатнє дотримання поточних рекомендацій щодо діагностики, тестування та лікування *Hp*-асоційованих захворювань та диспепсій серед ЛЗП України, що в цілому збігається з ситуацією в інших частинах світу.

Життєво важливо, щоб наукові товариства, розробляючи клінічні рекомендації, враховували особли-

вості роботи сімейного лікаря та різноманіття методів діагностики та схем ерадикації *Hp*. ЛЗП слід делегувати максимально спрощені та однозначні в тлумаченні положення, наголошуючи на певних ризиках (наприклад, з хелік-тестом, некомплаєнтними хворими) та інноваціях (ПЛР-тести з визначення резистентності до антибіотиків). В актуальному на сьогодні УКПМД «Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у дорослих і дітей» [20] розподіл компетенцій первинної та спеціалізованої допомоги зроблений досить формально і обмежується вимогою створення закладами ПМСД клінічного маршруту пацієнта, переліками доступних ліків та кадрових ресурсів.

Водночас слід досліджувати проблеми ефективного впровадження уніфікованих протоколів та клінічних настанов і вживати цілеспрямованих заходів для підвищення прихильності до них. Передовий європейський досвід проведення спеціалізованих тренінгів для провайдерів первинної допомоги доводить ефективність такого підходу порівняно з простими письмовими нагадуваннями ЛЗП схем ерадикації при нагоді [38].

Висновки

1. Актуальне опитування виявило недостатнє дотримання поточних рекомендацій щодо діагностики, тестування та лікування інфекції *Helicobacter pylori* лікарями загальної практики Вінниччини, що в цілому збігається з ситуацією в інших країнах.

2. Моніторинг прихильності ЛЗП щодо дотримання положень медико-технологічних документів є важливою складовою частиною її поліпшення.

3. Великим резервом є удосконалення системи БПР для лікарів із задіянням реальних мотиваційних механізмів та плануванням спеціалізованих тренінгів.

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

Інформація про фінансування. Додаткового фінансування не було отримано.

Внесок авторів. Палій І.Г. — концепція дослідження, редагування; Ксенчин О.О. — збір матеріалу, дизайн дослідження, опрацювання матеріалу, написання тексту; Яцюк С.О. — збір матеріалу, дизайн дослідження, опрацювання матеріалу; Мелашенко С.Г. — написання тексту.

Список літератури

1. Jones R. Primary care research and clinical practice: gastroenterology. *Postgrad Med J*. 2008. Vol. 84. P. 454-8. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.068361>.
2. Black J, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut*. 2022. Vol. 71. P. 1697-1723. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327737.
3. Chen YC, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection and Incidence of Gastric Cancer Between 1980 and 2022. *Gastroenterology*. 2024. Apr № 166 (4). P. 605-619. doi: 10.1053/j.gastro.2023.12.022.

4. Malfertheiner P, et al. European *Helicobacter* and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022 Aug 8;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745. Epub ahead of print. PMID: 35944925.

5. Zhang W, et al. Time trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer disease: a single-center retrospective study in Shanghai. *J Int Med Res*. 2021 Oct. № 49(10). P. 3000605211051167. doi: 10.1177/03000605211051167.

6. Sonnenberg A, Turner KO, Genta RM. Low Prevalence of *Helicobacter pylori*-Positive Peptic Ulcers in Private Outpatient Endoscopy Centers in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2020 Feb. № 115(2). P. 244-250. doi: 10.14309/ajg.0000000000000517.

7. Xie X, Ren K, Zhou Z, et al. The global, regional and national burden of peptic ulcer disease from 1990 to 2019: a population-based study. *BMC Gastroenterol*. 2022. Vol. 58. doi: 10.1186/s12876-022-02130-2.

8. Thorsen K, et al. Epidemiology of perforated peptic ulcer: Age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. *World J Gastroenterol*. 2013. Vol. 19(3). P. 347-354. doi: 10.3748/wjg.v19.i3.347.

9. Cancer in Ukraine 2020-2021: Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. 2023. Available from http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/PDF_E/22-23-zel.pdf.

10. Graham DY. The only good *Helicobacter pylori* is a dead *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1997 Jul 5. № 350(9070). Vol. 70-1; author reply 72. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66278-2.

11. Boltin D, Kimchi N, Dickman R, Gingold-Belfer R, Niv Y, Birkenfeld S. Attitudes and practice related to *Helicobacter pylori* infection among primary care physicians. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016. Sep № 28(9). P. 1035-40. doi: 10.1097/MEG.0000000000000659.

12. Bennett K, et al. Impact of *Helicobacter pylori* on the management of dyspepsia in primary care. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006. Vol. 24(4). P. 637-641. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03027.x.

13. Jukic I, et al. Adherence to Maastricht V/Florence consensus report for the management of *Helicobacter pylori* infection among primary care physicians and medical students in Croatia: A cross-sectional study. *Helicobacter*. 2021 Apr. № 26(2). P. e12775. doi: 10.1111/hel.12775.

14. Jearth V, et al. A survey of practice patterns and adherence to national and international guidelines on the management of *Helicobacter pylori* infection among gastroenterologists and gastroenterology fellows in India. *Indian J Gastroenterol*. 2024 Oct 17. doi: 10.1007/s12664-024-01694-z.

15. Kim Byeong Gwan, et al. Discrepancies between primary physician practice and treatment guidelines for *Helicobacter pylori* infection in Korea. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2006. Vol. 2(1). P. 66. doi: 10.3748/wjg.v12.i1.66.

16. Ahmed S, et al. *Helicobacter pylori* infection: approach of primary care physicians in a developing country. *BMC Gastroenterol*. 2009 Apr. № 90. P. 9-23. doi: 10.1186/1471-230X-9-23.

17. Cano-Contreras AD, et al. Approach, attitudes, and knowledge of general practitioners in relation to *Helicobacter pylori* is inadequate. There is much room for improvement! *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2018 Jan-Mar. № 83(1). P. 16-24. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rgmx.2017.02.004.

18. Наказ МОЗ України від 03.08.2012 № 600 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при диспепсії». Available

from https://ukrgastro.com.ua/storage/edu_snc_protocols/fprotocol/C0ihFdjoDpb0bFkUzU0fc85hcQVYS19RC7pwk3ON.doc.

19. Ткач С.М. та ін. Клінічні рекомендації Української гастроентерологічної асоціації із ведення пацієнтів з диспепсією. *Здоров'я України, тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»*. 2020. № 1 (55). С. 32-34. https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Gastro_1_2020/Gastro_1_2020_str_32_34.pdf.

20. Наказ МОЗ України від 25.10.2023 р. № 1514 «Про затвердження УКУ первинної та спеціалізованої допомоги при пептичній виразці шлунка та ДПК у дорослих та дітей». Available from <https://www.dec.gov.ua/?ZG93bmXvYWQ=d3AtY29udGVudC-9IcGxvYWwRzLzIwMjMvMDgvdWtwbWwRfMTUxNF8yNTA4MjAyMy5wZGY=>.

21. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. *Gastroenterology*. 2018. Vol. 155(5). P. 1372-1382.

22. Graham DY. Best Practices for *Helicobacter pylori* Management. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2024 Mar. № 20(3). P. 159-168. PMID: 38680170; PMCID: PMC11047161.

23. Gong RJ, Xu CX, Li H, Liu XM. Polymerase chain reaction-based tests for detecting *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance in stool samples: A meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2021 Jan. 6;9. P. 133-147. doi: 10.12998/wjcc.v9.i1.133.

24. Палій І.Г., Заїка С.В. Деякі аспекти лікування гастро-езофагеальної рефлюксної хвороби. *Український терапевтичний журнал*. 2005. № 4. С. 71-75.

25. Malfertheiner P, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht IV. Florence Consensus Report. *Gut*. 2012. Vol. 61. P. 646-664. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302084.

26. Cho J-H, Jin S-Y. Efficacy and Safety of Modified Bismuth Quadruple Therapy for First-Line *Helicobacter pylori* Eradication: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Microorganisms*. 2025. Vol. 13(3). P. 519. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13030519>.

27. Martínez-Domínguez SJ, et al. Hp-EuReg Investigators. Indications of *Helicobacter pylori* Eradication Treatment and Its Influence on Prescriptions and Effectiveness (Hp-EuReg). *Helicobacter*. 2024. Jul-Aug № 29(4). P. e13111. doi: 10.1111/hel.13111.

28. Палій І.Г., Заїка С.В., Кондратюк Н.М. Ерадикація *Helicobacter Pylori*: від чого залежить ефективність антихелікобактерної фармакотерапії (за результатами аналізу дихальних уреазних тестів, виконаних у 2006-2019 роках у Вінницькій області). *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2022. № 2(26). С. 191-0. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(2)-04.

29. Палій І.Г., Заїка С.В., Кондратюк Н.М. Роль інгібіторів протонної помпи в успішній ерадикації *Helicobacter pylori*: місце

панмонпазоли. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 4. С. 81-89. Available from http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2017_4_11.

30. Pabón-Carrasco M, et al.; Hp-EuReg Investigators. Role of proton pump inhibitors dosage and duration in *Helicobacter pylori* eradication treatment: Results from the European Registry on H. pylori management. *United European Gastroenterol J*. 2024 Feb. № 12(1). P. 122-138. doi: 10.1002/ueg2.12476.

31. Yang Z, et al. The effects of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* standard treatment: an umbrella review of systematic reviews with meta-analyses. *Sci*. 2024. Rep 14 10069. Available from <https://doi.org/10.1038/s41598-024-59399-4>.

32. Deza DC, Alcedo J, Lafuente M, et al.; Hp-EuReg investigators. Probiotics prescribed with *Helicobacter pylori* eradication therapy in Europe: usage pattern, effectiveness, and safety: results from the European Registry on *Helicobacter pylori* Management (Hp-EuReg). *Am J Gastroenterol*. 2025 Feb 4. doi: 10.14309/ajg.0000000000003351. Epub ahead of print.

33. Tazinkeng N, et al. Knowledge and approach towards *Helicobacter pylori* diagnosis and management among primary care physicians in Cameroon: a cross-sectional study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2024 May 1. Vol. 118(5). P. 313-320. doi: 10.1093/trstmh/trad089.

34. Spiegel BM, Farid M, van Oijen MG, Laine L, Howden CW, Esrailian E. Adherence to best practice guidelines in dyspepsia: a survey comparing dyspepsia experts, community gastroenterologists and primary-care providers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009. Apr 15. Vol. 29(8). P. 871-81. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03935.x.

35. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, et al.; on behalf of the Hp-EuReg Investigators, European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021. Vol. 70. P. 40-54. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321372.

36. Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, McConnell JB. Management of *Helicobacter pylori* eradication — the influence of structured counselling and follow-up. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Feb. № 53(2). P. 163-71. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01531.x.

37. Wang T, et al. Twice daily short-message-based re-education could improve *Helicobacter pylori* eradication rate in young population: A prospective randomized controlled study. *Helicobacter*. 2019 Jun. № 24(3). P. e12569. doi: 10.1111/hel.12569.

38. Alfaro E, Martínez-Domínguez SJ, Laredo V, Lanas Á, Sostres C. Evaluation of Different Strategies to Improve the Management of *Helicobacter pylori* Infection at the Primary Care Level: Training Sessions Increase Prescription Appropriateness of Treatment Regimens. *Antibiotics (Basel)*. 2022 Dec 3. Vol. 11(12). P. 1746. doi: 10.3390/antibiotics11121746.

Отримано/Received 06.04.2025

Рецензовано/Revised 17.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 06.06.2025 ■

Information about authors

Iryna H. Palii, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Internal and Family Medicine, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: prof.irynga@gmail.com; phone: +380 (67) 900-87-86; <https://orcid.org/0000-0002-9464-4928>

Serhii H. Melashchenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal and Family Medicine, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: melashk15@gmail.com; phone: +380 (97) 391-21-08; <https://orcid.org/0000-0003-0997-3768>

Oleh O. Ksenchyn, PhD in Medicine, Assistant, Department of Internal and Family Medicine, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: vinshura@gmail.com; phone: +380 (97) 900-91-40; <https://orcid.org/0000-0001-8438-5320>

Serhii O. Yatsiuk, Medical Director, Medical and Diagnostic Center MEDILUX Ltd, Vinnytsia, Ukraine; e-mail: eskulap1990@gmail.com; phone: +380 (96) 490-95-36; <https://orcid.org/0009-0003-5946-2621>

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

Information about funding. No additional funding was received.

Authors' contribution. I.H. Palii — research concept, editing; O.O. Ksenchyn — material collection, research design, processing of material, writing text; S.O. Yatsiuk — material collection, research design, processing of material; S.H. Melashchenko — writing text.

I.H. Pallii¹, S.H. Melashchenko¹, O.O. Ksenchyn¹, S.O. Yatsiuk²

¹ Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

² Medical and Diagnostic Center MEDILUX Ltd, Vinnytsia, Ukraine

Adherence of primary care providers to implementing recommendations for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori*-associated dyspepsia: survey results

Abstract. Background. A few studies that have examined a general practitioners' (GPs) adherence to guidelines on the management of *Helicobacter pylori* (*Hp*)-associated diseases indicate poor quality of care for this common population group in various parts of the world. In Ukraine, this issue has not been investigated until now. **Aim:** to study the GP's adherence to contemporary guidelines on the management of patients with dyspepsia, including the unified clinical protocols for primary care in dyspepsia and peptic ulcer approved by the Ministry of Health of Ukraine. **Materials and methods.** A survey of 132 GPs was conducted using the MS Forms online questionnaire. It included 3 clinical cases with typical clinical manifestations of dyspepsia associated with *Hp* infection. It was proposed to determine the list of appropriate tests for primary and final *Hp* diagnosis, as well as to select adequate eradication regimens from 8 patterns. **Results.** The most popular methods for primary *Hp* diagnosis were as follows: the determination of fecal antigen to *Hp* (51.5 % of respondents); 13C-urea breath test (50 % of respondents); and the rapid urease test during upper esophago-gastroduodenoscopy (38.6 % of respondents). However, 7.6 % of GPs incorrectly recommended the ammonia breath test; 8.3 % of GPs incorrectly opted for IgM testing instead of total serum antibody assessment. Moreover, despite the absence of "red flag symptoms" in the provided clinical cases, 36.4 % of respondents

suggested upper endoscopy and other unnecessary tests in case of a positive *Hp*-test. Only 1.5 % proposed a progressive approach of determining *Hp* sensitivity to clarithromycin by the polymerase chain reaction. 43.9 % of GPs selected the correct *Hp* eradication regimens, whilst taking into account the hypothesised high prevalence of primary antibiotic resistance in Ukraine. 14.4 % of respondents chose both adequate and inadequate regimens. 40 % of GPs confused primary and secondary therapy or were limited to prescribing standard triple therapy. Among family doctors, the prescription of probiotics in combination with eradication is popular (55.3 %). In 42 % of cases with a persistence of dyspeptic symptoms after successful eradication of *Hp*, GPs referred patients to secondary care specialists, and 43 % attempted to manage this on their own, by prescribing adequate imaging tests and symptomatic therapy. 13 % of GPs incorrectly recommended repeated eradication. **Conclusions.** This survey revealed insufficient adherence to current guidelines on the diagnosis and treatment of *Hp*-infection among the GPs from the Vinnytsia region, which generally coincides with the situation in other countries. Improvements in the system of *continuing medical education* alongside realistic motivational mechanisms are promising.

Keywords: general practitioners; patient management; *Helicobacter pylori*; treatment; eradication; guidelines; adherence

УДК 616.36+578.834.1+616-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.2.2025.674>

Діденко В.І., Меланіч С.Л., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Петішко О.П., Бочаров Г.І.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Нові підходи до діагностики та ведення хворих на метаболічно асоційовану стеатотичну хворобу печінки з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

Резюме. Актуальність. Згубна взаємодія складних запальних шляхів, які хронічно присутні при метаболічно асоційованій стеатотичній хворобі печінки (МАСХП), може різко посилюватися в умовах COVID-19, сприяючи розвитку фіброзу печінки. На сьогодні немає єдиної точки зору щодо застосування замість біопсії печінки сироваткових показників як критеріїв прогнозування несприятливого перебігу МАСХП у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2. **Мета:** оптимізація діагностики та ведення пацієнтів з МАСХП та імунною відповіддю до SARS-CoV-2 на підставі визначення предикторів несприятливого перебігу. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 105 пацієнтів з МАСХП, які мали підвищений рівень антитіл класу IgG, специфічних до SARS-CoV-2, більше 40 BAU/мл відносно контрольного значення, що дало змогу дійти висновку про імунну відповідь у цих хворих. Оцінку жорсткості паренхіми печінки проводили методом зсувнохвильової еластографії (SWE) з використанням УЗ-сканера експертного класу Soneus P7 (Ultrasign, Україна, Швейцарія). Усім хворим у сироватці крові визначали показники імунологічного профілю, функціонального стану печінки та протромботичного середовища. Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 10. **Результати.** За результатами SWE у 49 (46,7 %) пацієнтів фіброз печінки був відсутній, у 40 (38,1 %) хворих діагностовано легкий фіброз (5,79–7,5 кПа) з середнім показником ($6,08 \pm 0,13$) кПа, у 16 (15,2 %) — помірний фіброз (7,5–10,0 кПа) з середнім значенням ($7,65 \pm 0,38$) кПа. У хворих з несприятливим перебігом МАСХП рівень АСТ становив ($50,1 \pm 14,9$) Од/л і був у 2 рази вищим, ніж у контрольній групі — ($23,4 \pm 10,3$) Од/л ($p < 0,001$) та у хворих без фіброзу печінки — ($27,0 \pm 9,1$) Од/л ($p < 0,001$). На 11 % ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою та групою пацієнтів без фіброзу печінки збільшувалося значення MPV при розвитку несприятливого перебігу МАСХП у пацієнтів з імунною відповіддю до SARS-CoV-2. Аналогічні зміни визначені і при оцінці рівня абсолютної кількості CD16+, а саме у хворих з несприятливим перебігом МАСХП цей показник становив ($0,42 \pm 0,15$) $\times 10^9$ кл/л, що на 45 % вище, ніж у контрольній групі — ($0,29 \pm 0,21$) $\times 10^9$ кл/л ($p < 0,001$) та на 40 % більше, ніж у групі пацієнтів без фіброзу печінки — ($0,30 \pm 0,09$) $\times 10^9$ кл/л ($p < 0,001$). У хворих на МАСХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 були виявлені найбільш показові кореляції показника жорсткості паренхіми печінки за даними SWE зі значенням абсолютної кількості CD16+ ($r = 0,568$; $p < 0,0001$), рівнем АСТ ($r = 0,503$; $p = 0,0001$), середнім об'ємом тромбоцитів ($r = 0,513$; $p = 0,0001$). За результатами логістичного регресійного аналізу були визначені порогові значення предикторів розвитку несприятливого перебігу МАСХП у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2: абсолютна кількість CD16+ понад 0,35 (чутливість — 82,1 %, специфічність — 92,9 %), рівень АСТ більший за 49 Од/л (чутливість — 71,4 %, специфічність — 96,4 %) та MPV понад 8,5 фемтолітра (чутливість — 89,3 %, специфічність — 67,9 %). **Висновки.** Тактика ведення хворих на МАСХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 має включати оцінку ризику розвитку несприятливого перебігу МАСХП, що дозволить вчасно застосовувати профілактично-лікувальні заходи для запобігання розвитку вираженого фіброзу печінки та покращення якості життя пацієнтів. **Ключові слова:** метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки; імунна відповідь до SARS-CoV-2; несприятливий перебіг; предиктори

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

Для кореспонденції: Діденко Володимир Ізотович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник, відділ захворювань печінки та підшлункової залози, заступник директора з наукової роботи, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: vladdidenko23@gmail.com; тел.: +380 (67) 560-12-28

For correspondence: Volodymyr Didenko, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Leading Research Fellow, Department of Liver and Pancreas Diseases, Deputy Director for Science, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Slobozhanskyi ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: vladdidenko23@gmail.com; phone: +380 (67) 560-12-28

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

Вступ

Із грудня 2019 р. всесвітнього поширення набула нова інфекційна патологія — коронавірусна хвороба, що була спричинена коронавірусом-2 тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2) і призвела до значної всесвітньої кризи системи охорони здоров'я [1]. Хоча SARS-CoV-2 вражає переважно респіраторну систему, але є докази впливу інфекції і на інші органи, зокрема відомі прямі вірусні цитотоксичні ефекти, системне запалення, гіпоксія, коагулопатія та лікарське ушкодження печінки [2].

Серед усіх хронічних дифузних захворювань печінки перше місце посідає метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП), яку діагностують у майже половини дорослого населення, з них 25–30 % мають небезпеку прогресування до тяжкої форми — неалкогольного стеатогепатиту [3, 4].

Згубна взаємодія складних запальних шляхів, які хронічно присутні при МАСХП, може різко посилюватися в умовах COVID-19, сприяючи розвитку несприятливого перебігу з появою фіброзу печінки [5, 6].

Біопсія печінки є еталонним стандартом для оцінки некроза запалення та фіброзу [4]. Однак біопсії як інвазивній процедурі притаманні обмеження, а необхідність повторного застосування призвела до розробки малоінвазивних та неінвазивних тестів як альтернативи біопсії печінки.

Серед малоінвазивних методик визначення фіброзу при МАСХП на сьогодні використовуються клініко-біохімічні шкали та індекси [7–9]:

— **APRI** — індекс співвідношення АСТ і тромбоцитів, що вважається позитивним предиктором поширеного фіброзу у пацієнтів з МАСХП [10]. Проте деякі автори заперечують його широке використання, зокрема через його низьку точність у визначенні стадії фіброзу [11];

— **FIB-4** (індекс фіброзу-4) був підтверджений для оцінки та виявлення фіброзу печінки на основі віку, рівня АЛТ, АСТ та кількості тромбоцитів [11]. Проте деякі дослідники стверджують, що включення віку може призвести до помилково гіршого показника у літньої популяції і таким чином збільшити частоту хибнопозитивних результатів [12];

— індекс **Forns** базується на кількості тромбоцитів, рівні холестерину, рівні γ -глутамілтрансферази (ГГТП) та віку. Важливість цього індексу залежить від рівня ГГТП, який був пов'язаний з резистентністю до інсуліну і холестерину, що негативно корелює зі стадією фіброзу печінки, таким чином допомагаючи в діагностиці неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [13];

— **BFSS** — маркер, заснований на віці, рівні альбуміну, АСТ і глюкози. Визначальними є: гомеостатична метаболічна оцінка, яка позитивно корелює з вищою стадією фіброзу печінки та жорсткістю; рівень інсуліну; кількість тромбоцитів; стать [14];

— тест на фіброз печінки, заснований на рівнях гіалуронової кислоти, пептиду проколагену III типу та тканинного інгібітора металопротеїнази 1 [15];

— **FibroMeter** визначається на основі таких маркерів, як вік, рівень АЛТ, рівень АСТ, маса тіла, рівень феритину, рівень глюкози та кількість тромбоцитів [16];

— **FibroTest**, що включає 5 аналізів (альфа-2-макроглобулін, апо-1-ліпопротеїн, білірубін, гаптоглобін, ГГТП), має більш високу точність у розрізненні тяжких стадій фіброзу та виявленні цирозу, ніж стадій від низької до проміжної [17];

— **FibroMax** — це **BFSS**, який об'єднує 13 показників (альфа-2-макроглобулін, апо-1-ліпопротеїн, білірубін, гаптоглобін, ГГТП, АЛТ, АСТ, холестерин, тригліцериди, вага, глюкоза, зріст, стать) в один алгоритм. Серед компонентів **ActiTest** (6 аналізів) показав значну точність у діагностиці НАСГ та диференціації. Однак обидва тести — **FibroTest** та **FibroMax** — дають помилкові результати при різних запаленнях, тому що гаптоглобін та апо-1-ліпопротеїн — це гострофазні білки [18];

— індекс **SA** отримав свою назву завдяки двом параметрам — колагену IV типу 7S і АСТ. Зокрема, колаген IV типу 7S є непрямим маркером фіброгенезу, а АСТ підтверджує його роль у дисфункції печінки [19]. На жаль, індекс **SA** був підтверджений лише для японської популяції [20].

Транзйентна еластографія (ТЕ, **Fibroscan®**) є найбільш вивченою сонографічною технікою квантифікації стеатозу та фіброзу печінки [21]. Метод характеризується високою діагностичною точністю у виявленні стеатозу порівняно з магнітно-резонансною спектроскопією, а також фіброзу печінки порівняно з морфологічним дослідженням у дітей. Проте різні дослідження констатують, що часті невдачі застосування ТЕ відбуваються через збільшення індексу маси тіла ($\text{IMT} > 30 \text{ кг/м}^2$). Це заважає передачі ударних імпульсів та належному відстеженню ультразвуку, що призводить до неточних оцінок жорсткості печінки. Друга проблема полягає в наявності двох датчиків (М- і XL-датчиків), причому останній краще підходить для використання у пацієнтів із надмірною вагою. Основним обмежувальним фактором для датчика XL є те, що відстань від шкіри до печінки перевищує 3,4 см, тому пацієнти з екстремальним ожирінням ($\text{IMT} \text{ понад } 40 \text{ кг/м}^2$) перебувають у невідповідному становищі. Ще одна проблема полягає в тому, що виражений фіброз (10–14 кПа) є найважливішим прогностичним фактором для результатів патології печінки та смертності у пацієнтів з МАСХП.

Зсувнохвильова еластографія (SWE) разом із ТЕ є різновидом динамічної еластографії, своєрідної дистанційної інструментальної пальпації, що дозволяє відображати біомеханічні властивості тканини, пов'язані з пружним опором деформації, ґрунтується на вимірюванні швидкості зсувних хвиль, що генеруються внаслідок взаємодії акустичної хвилі ультразвукового променя з перешкодами, розміщеними уздовж його шляху, й поширюються в напрямку, перпендикулярному вектору поляризації [22]. Наявність позитивної кореляції між швидкістю поширення зсувної хвилі та жорсткістю тканини-мішені демонструє здатність цього показника відображати еластичність печінкової тканини прямо пропорційно. Суттєвими перевагами SWE порівняно з ТЕ є збільшення зони інтересу шляхом детекції зсувних хвиль у численних латеральних напрямках, реконструкція 2D-зображення в режимі ко-

льорової мапи, можливість вибору оптимальної позиції та кількості вимірювань, тому цей метод вважається більш чутливим у кількісній оцінці жорстко-еластичних властивостей тканини печінки. Нездатність дітей затримувати подих не впливає на діагностичну точність SWE, дослідження може бути проведено навіть через вузькі міжкостальні проміжки в широкому віковому діапазоні. Крім того, інноваційні УЗ-асоційовані методи за останні 10 років зазвичай імплементуються в сучасні ультразвукові системи експертного класу, що створює можливість одночасного мультипараметричного дослідження печінки в кількох режимах і проведення кількісної оцінки стеатозу та фіброзу печінки. Існує обмежена кількість досліджень, що оцінюють ефективність 2D-SWE, і, на жаль, результатів недостатньо для надання рекомендацій. Однак Zayadeen et al. у 2022 році дійшли висновку, що еластографія зсувної хвилі може бути використана для оцінки фіброзу печінки незалежно від причини [23].

Проведений аналіз застосування сироваткових та інструментальних методів верифікації фіброзу печінки у хворих на MACXP засвідчив, що немає єдиної точки зору щодо ефективності їх застосування замість біопсії печінки та як критеріїв прогнозування несприятливого перебігу захворювання.

Мета дослідження: оптимізація діагностики та ведення пацієнтів з MACXP та імунною відповіддю до SARS-CoV-2 на підставі визначення предикторів несприятливого перебігу.

Матеріал та методи

Під спостереженням перебувало 105 пацієнтів: 68 (64,8 %) чоловіків та 37 (35,2 %) жінок з MACXP у віці від 20 до 63 років (середній показник $43,7 \pm 1,6$ року). Діагноз MACXP верифікували на підставі скарг хворого, анамнезу захворювання, об'єктивного обстеження, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження. Усі хворі мали підвищений рівень антитіл класу IgG, специфічних до SARS-CoV-2, а саме підвищення їх рівня більше 40 BAU/мл відносно контрольного значення, що дозволило дійти висновку про імунну відповідь у цих хворих. Дослідження виконано з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людини. Дослідження схвалено комітетом з питань біомедичної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Оцінку жорсткості паренхіми печінки проводили методом зсувнохвильової еластографії з використанням УЗ-сканера експертного класу Soneus P7 (Ultrasign, Україна, Швейцарія) у режимі реального часу датчиком конвексного формату на частотах 2–5 МГц на глибині 10–50 мм від капсули. Визначали медіану трьох успішних вимірювань. Розраховували показник інтерквартильного розмаху (IQR), що характеризував однорідність отриманих даних і був інтервалом із центром у точці медіани, в який вкладалися результати 50 % вимірювань (від 25 до 75 % квартильного значення). При

цьому однорідним результат вимірювання вважався в тому разі, якщо співвідношення IQR/медіана становило менше 30 %. Визначалась стадія фіброзу печінки за E.M. Brunt.

Усім хворим у сироватці крові визначали показники імунологічного профілю за допомогою лімфоцитотоксичного тесту з використанням моноклональних антитіл, протромботичні показники за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора, функціональний стан печінки за допомогою біохімічного аналізатора методом ультрафіолетової кінетики, рекомендованим Міжнародною федерацією клінічної хімії. До контрольної групи увійшли 15 практично здорових осіб.

Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 10. Кількісні дані представлені у вигляді $M \pm SD$, де M — середнє значення, SD — стандартне відхилення. Вираженість взаємозв'язків між змінними оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена (r). Визначення діагностичних критеріїв оцінки несприятливого перебігу проводили за допомогою логістичного регресійного аналізу. Якість предикторів оцінювали за значеннями площі під ROC-кривою (AUC) і рівнем статистичної значущості (p). Також розраховували порогове значення, чутливість і специфічність діагностичного критерію.

Результати

За результатами SWE, у 56 (53,3 %) хворих жорсткість паренхіми печінки перевищувала 5,73 кПа, становлячи в середньому $(6,46 \pm 0,55)$ кПа (рис. 1). Отримані дані вказували на наявність у цих пацієнтів фіброзу печінки, а саме у 40 (38,1 %) хворих діагностовано легкий фіброз (5,79–7,5 кПа) з середнім показником $(6,08 \pm 0,13)$ кПа, у 16 (15,2 %) — помірний фіброз (7,5–10,0 кПа) з середнім значенням $(7,65 \pm 0,38)$ кПа.

У 49 (46,7 %) хворих фіброз печінки був відсутній за показниками SWE, а середнє значення жорсткості паренхіми печінки становило $(4,93 \pm 0,74)$ кПа і було в 1,3 раза ($p < 0,05$) нижчим порівняно з групою хворих з фіброзом (рис. 2).

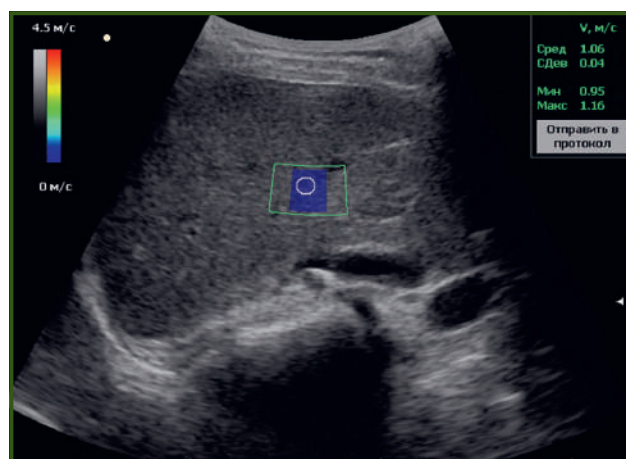


Рисунок 1 — Еластограма печінки хворого на MACXP з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

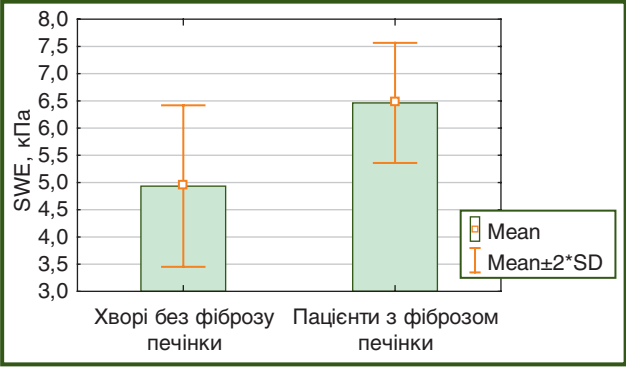


Рисунок 2 — Жорсткість паренхіми печінки за даними SWE у хворих на МАСХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

У результаті кореляційного аналізу були визначені взаємозв'язки показника жорсткості паренхіми печінки за даними SWE зі значенням абсолютної кількості натуральних кілерів — CD16+ ($r = 0,568$; $p < 0,0001$), рівнем АСТ ($r = 0,503$; $p = 0,0001$) та середнім об'ємом тромбоцитів — MPV ($r = 0,513$; $p = 0,0001$), що подані на рис. 3.

У хворих з несприятливим перебігом МАСХП рівень АСТ був у 2 рази вищим, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$) та у хворих без фіброзу печінки ($p < 0,001$). На 11 % ($p < 0,001$) та 45 % ($p < 0,001$) збільшувалися значення MPV та абсолютної кількості CD16+ при розвитку несприятливого перебігу МАСХП у пацієнтів з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 (табл. 1).

На наступному етапі за допомогою логістичного регресійного аналізу у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 проведено визначення діагностичних маркерів несприятливого перебігу МАСХП.

За результатами ROC-аналізу абсолютна кількість CD16+ понад 0,35 (чутливість — 82,1 %, специфічність — 92,9 %), рівень АСТ більший за 49 Од/л (чутливість — 71,4 %, специфічність — 96,4 %) та MPV, значення якого перевищує 8,5 фемтолітра (чутливість — 89,3 %, специфічність — 67,9 %), вказують на ризик несприятливого перебігу МАСХП у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 (рис. 4).

Значення абсолютної кількості CD16+, рівня АСТ та MPV показали високу площу під ROC-кривими: 0,945 ($p < 0,001$), 0,900 ($p < 0,001$) та 0,814 ($p < 0,001$) відповідно, що дозволяє використовувати їх для оцінки ризику розвитку несприятливого перебігу МАСХП у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2.

Обговорення

МАСХП, яка донедавна мала назву неалкогольної жирової хвороби печінки, є найпоширенішою патологією хронічного ушкодження печінки у світі, що характеризується накопиченням жиру печінки та вражає до 30 % населення. Поширеність коливається від 13,5 % в Африці до 31,8 % на Близькому Сході, що узгоджується з відмінностями в генетичній схильності, споживанні калорій, фізичній активності, розподілі жиру в організмі та соціально-економічним статусом [3]. На жаль, захворюваність та поширеність МАСХП в Україні вивчені недостатньо. Від 12 до 14 % людей з МАСХП

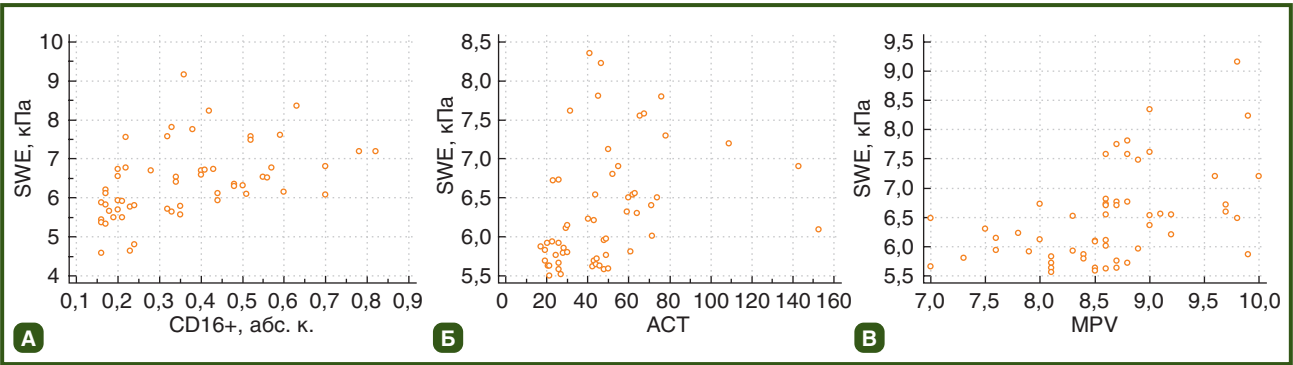


Рисунок 3 — Діаграми розсіювання показника жорсткості паренхіми печінки за даними SWE та значенням абсолютної кількості CD16+ (А), рівнем АСТ (Б) та MPV (В) у хворих з МАСХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

Таблиця 1 — Характеристика лабораторних показників у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 з урахуванням перебігу МАСХП

Показник	Контрольна група (n = 15)	Хворі без фіброзу печінки (n = 49)	Хворі з несприятливим перебігом МАСХП (n = 56)
АСТ, од/л	23,4 ± 10,3	27,0 ± 9,1	50,1 ± 14,9*, #
Середній об'єм тромбоцитів (MPV), фемтолітри	8,2 ± 0,5	8,3 ± 0,4	9,1 ± 0,6*, #
Абсолютна кількість Т-кілерів (CD16+), × 10 ⁹ кл/л	0,29 ± 0,21	0,30 ± 0,09	0,42 ± 0,15*, #

Примітки: * — $p < 0,001$ — статистична значущість різниці показників хворих порівняно з групою контролю; # — $p < 0,001$ — статистично значуща різниця показників хворих без фіброзу печінки та пацієнтів з несприятливим перебігом МАСХП.

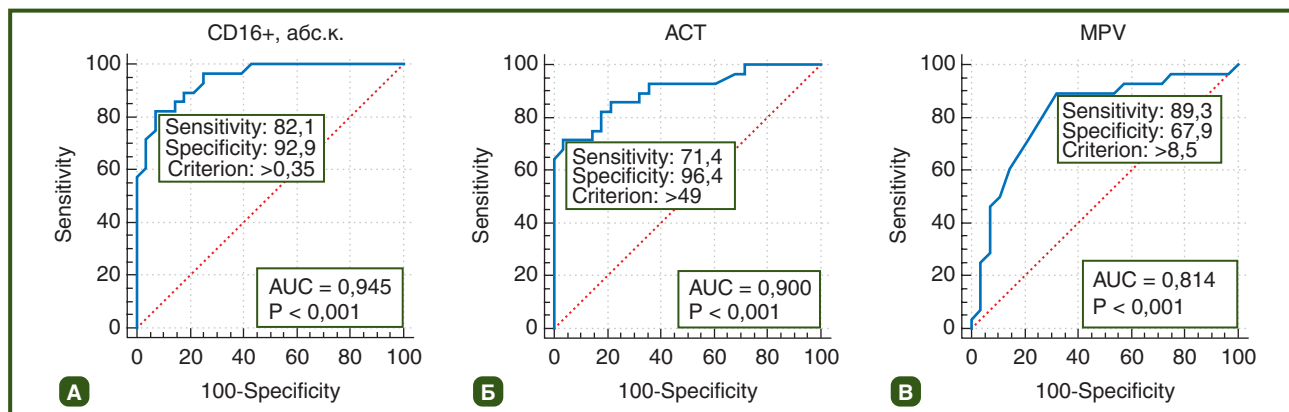


Рисунок 4 — ROC-криві абсолютної кількості CD16+ (А), рівня АСТ (Б) та МРВ (В) для оцінки діагностичної моделі щодо прогнозування несприятливого перебігу МАСХП у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

мають більш агресивну форму, відому як НАСГ, що може розвинути до прогресуючого фіброзу печінки, цирозу або раку печінки. Ризик НАСГ у 2–3 рази вищий у людей з ожирінням та/або цукровим діабетом 2 типу [3]. Середня швидкість прогресування фіброзу від неалкогольного стеатогепатиту до цирозу печінки дорівнює 0,09 одиниці на рік [24]. На сьогодні актуальним залишається питання про те, як вірус SARS-CoV-2 спричиняє або ускладнює пошкодження печінки під час перебігу захворювання [25].

Розвиток фіброзу печінки вважається основним маркером прогресування МАСХП [26]. Тому важливим завданням для практикуючого лікаря-гастроентеролога є вибір малоінвазивного або неінвазивного методу оцінки структурних змін печінки та прогнозування несприятливого перебігу МАСХП у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2.

Отримані в нашій роботі кореляції показника жорсткості паренхіми печінки за даними SWE та значенням абсолютної кількості CD16+, рівнем АСТ та середнім об'ємом тромбоцитів вказують на широкий спектр потенційних патомеханізмів МАСХП та COVID-19, включаючи пряму цитотоксичність від активної вірусної реплікації SARS-CoV-2 у печінці, імуніопосередковані пошкодження печінки через тяжку запальну реакцію/синдром системної запальної реакції, метаболічні порушення та судинні зміни внаслідок коагулопатії, ендотеліту.

Дослідження S. Alahyari et al. (2022) показало, що CD16+ (FcγRIII), який має дві ізоформи, відіграє важливу роль у прогнозі наслідків COVID-19 [27]. FcγRIIIA (CD16A) є FcγR-асоційованим трансмембранним рецептором, який експресується природними лімфоцитами-кілерами (NK-клітинами), NKT-клітинами та моноцитами. FcγRIIIB (CD16B) є GPI-закріпленим рецептором без внутрішньоцитоплазматичного домену. FcγRIIIB експресується лише в поліморфноядерних нейтрофілах людини. Різноманітність цитокінів, включаючи інтерферон γ, вивільняється, коли FcγRIII активується комплексом «антиген — антитіло», який передає сигнал іншим імунним клітинам. Секреція цитотоксичних медіаторів, таких як перфорин і гранзим, викликає апоптоз клітини-мішені. Цей процес відомий

як антитілозалежна клітинно-опосередкована цитотоксичність (ADCC). Незважаючи на поетапне генерування специфічних антитіл проти вірусу у пацієнтів з COVID-19, ці антитіла мають два недоліки: 1) вони мають низьку спорідненість з рецепторами Fc і не можуть належним чином активувати механізм ADCC; 2) вони активують каскад комплементу, що призводить до інвазії лейкоцитів і запалення та пошкодження тканин. У нашому дослідженні показано, що збільшення вмісту CD16+ є одним з предикторів прогресування МАСХП у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2.

АСТ та АЛТ часто використовуються як маркери гепатоцелюлярного ураження [28]. При ураженні печінки, коли клітини пошкоджені або клітинні мембрани стають негерметичними, ці ферменти вивільняються в кровообіг. АСТ експресується в цитозолі та мітохондріях гепатоцитів, цитозолі еритроцитів і м'язів, тому він не є специфічним для ураження печінки, але асоціюється з прогресуючим фіброзом. Пошкодження печінки при COVID-19 зазвичай є цитолітичним, але нещодавнє індійське дослідження підкреслило, що АСТ і лужна фосфатаза є кращими показниками пошкодження печінки, спричиненого COVID-19 [29]. За результатами проведеного нами ROC-аналізу, рівень АСТ більший за 49 Од/л вказує на ризик несприятливого перебігу МАСХП у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 (чутливість — 71,4 %, специфічність — 96,4 %).

MPV є непрямим маркером активності тромбоцитів та потенційним показником протромботичного середовища [30]. Патолофізіологічний механізм цього критерію поки не з'ясований, але, ймовірно, заснований на запальному процесі, що лежить в основі НАЖХП, який посилює різні медіатори запалення, як-от IL-1, IL-6 та TNF-α. Ці прозапальні цитокіни змінюють розмір тромбоцитів. З'ясовано, що пацієнти з МАСХП мають більш високі рівні протромботичних факторів, які корелюють з тяжкістю перебігу захворювання [31]. У нашому дослідженні встановлено, що MPV, значення якого перевищує 8,5 фемтолітра, можна використовувати як діагностичний маркер для оцінки прогресування МАСХП у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2.

Формування групи ризику розвитку несприятливого перебігу МАСХП у пацієнтів з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 за допомогою визначених діагностичних критеріїв дозволяє персоніфікувати профілактично-лікувальну тактику ведення даної категорії хворих, що включає корекцію ваги (дієтотерапія, фізична активність, препарати семаглутиду (найкращі докази) або ліраглутиду, бariatрична хірургія) та медикаментозну корекцію, а саме:

- корекцію порушень імунітету та підвищення активності НК-клітин (CD16) за допомогою біологічно активних продуктів (інозитол гексафосфат — вітамін B₈, гриби Maitake та Shiitake), моноклональних антитіл;

- гепатотропну терапію з метою зниження запальної реакції в печінці та стримання фіброгенезу ресметиром;

- корекцію порушень гемостазу (антикоагулянтна та антиагрегантна терапія, препарати поліненасичених жирних кислот омега-3);

- корекцію інсулінорезистентності та діабету (піоглітазон, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (семаглутид, ліраглутид));

- корекцію синдрому надмірного бактеріального росту (кишкові антисептики, пробіотики та пребіотики);

- корекцію дисліпідемії (рослинна клітковина, ентеросорбенти, статини);

- корекцію іншої супутньої патології.

Висновки

1. У хворих на МАСХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 виявляються найбільш показові кореляції показника жорсткості паренхіми печінки за даними SWE зі значенням абсолютної кількості CD16+ ($r = 0,568$; $p < 0,0001$), рівнем АСТ ($r = 0,503$; $p = 0,0001$), середнім об'ємом тромбоцитів ($r = 0,513$; $p = 0,0001$), що ідентифікує ці показники як предиктори несприятливого перебігу захворювання.

2. За результатами логістичного регресійного аналізу були визначені порогові значення предикторів розвитку несприятливого перебігу МАСХП у хворих з імунною відповіддю до SARS-CoV-2: абсолютна кількість CD16+ понад 0,35 (чутливість — 82,1 %, специфічність — 92,9 %), рівень АСТ більший за 49 Од/л (чутливість — 71,4 %, специфічність — 96,4 %) та MPV понад 8,5 фемтолітра (чутливість — 89,3 %, специфічність — 67,9 %), що дозволяє окреслити групу ризику несприятливого перебігу.

3. Тактика ведення хворих на МАСХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 має включати оцінку ризику розвитку несприятливого перебігу МАСХП та формування групи ризику, що дозволить вчасно застосувати профілактично-лікувальні заходи для запобігання розвитку вираженого фіброзу печінки та поліпшення якості життя пацієнтів.

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

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

Внесок авторів. Степанов Ю.М. — концепція дослідження, редагування статті; Діденко В.І. — дизайн дослідження, написання статті; Меланіч С.Л. — відбір хворих, обґрунтування профілактично-лікувальних заходів; Кленіна І.А. — аналіз біохімічних показників; Татарчук О.М. — аналіз імунологічних даних; Петішко О.П. — статистична обробка матеріалу; Бочаров Г.І. — аналіз даних зсувнохвильової еластографії.

Список літератури

1. Xie M, Chen Q. Insight into 2019 novel coronavirus — An updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int J. Infect. Dis.* 2020. Vol. 94. P. 119–124. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.071.
2. Nardo AD, et al. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver International.* 2021. Vol. 41. P. 20–32. doi: 10.1111/liv.14730.
3. Younossi ZM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023. Vol. 77(4). P. 1335–1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.
4. Cusi K, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocrine Practice.* 2022. Vol. 28. P. 528–562. doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.010.
5. Nowroozi A, Momtazmanesh S, Rezaei N. COVID-19 and MAFLD/NAFLD: An updated review. *Front. Med.* 2023. Vol. 10. P. 1126491. doi: 10.3389/fmed.2023.1126491.
6. Marjot T, et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021. Vol. 18. P. 348–364. doi: 10.1038/s41575-021-00426-4.
7. Wattacheril JJ, Abdelmalek MF, Lim JK, Sanyal AJ. AGA Clinical Practice Update on the Role of Noninvasive Biomarkers in the Evaluation and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology.* 2023. Vol. 165. P. 1080–1088. doi: 10.1053/j.gastro.2023.06.013.
8. Guerra-Ruiz AR, et al. Biochemical assessment of metabolic associated fatty liver disease. *Adv Lab Med.* 2021, Mar 15. Vol. 2(2). P. 199–219. doi: 10.1515/almed-2021-0009.
9. Sviklâne L, et al. Fatty liver index and hepatic steatosis index predict non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetes. *J. Gastroenterol Hepatol.* 2018. Vol. 33, No 1. P. 270–276. doi: 10.1111/jgh.13814.
10. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2019. Vol. 156, No 5. P. 1264–1281.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036.

11. Huang C, et al. Modified AST to platelet ratio index improves APRI and better predicts advanced fibrosis and liver cirrhosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021. Vol. 45, No 4. P. 101528. doi: 10.1016/j.clinre.2020.08.006.
12. Lee J, et al. Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver Int*. 2021. Vol. 41, No 2. P. 261-270. doi: 10.1111/liv.14669.
13. Schmitz SM, et al. Evaluation of NAFLD and fibrosis in obese patients — a comparison of histological and clinical scoring systems. *BMC gastroenterology*. 2020. Vol. 20, No 1. P. 254. doi: 10.1186/s12876-020-01400-1.
14. Ballestri S, et al. Liver Fibrosis Biomarkers Accurately Exclude Advanced Fibrosis and Are Associated with Higher Cardiovascular Risk Scores in Patients with NAFLD or Viral Chronic Liver Disease. *Diagnostics (Basel)*. 2021. Vol. 11, No 1. P. 98. doi: 10.3390/diagnostics11010098.
15. Kupčová V, et al. Overview of the Pathogenesis, Genetic, and Non-Invasive Clinical, Biochemical, and Scoring Methods in the Assessment of NAFLD. *Int J Environ Res Public Health*. 2019. Vol. 16, No 19. P. 3570. doi: 10.3390/ijerph16193570.
16. Rosato V, Masarone M, Aglitti A, Persico M. The diagnostic conundrum in non-alcoholic fatty liver disease. *Explor Med*. 2020. No 1. P. 259-286. doi: 10.37349/emed.2020.00018.
17. Vali Y, et al. FibroTest for Evaluating Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, No 11. P. 2415. doi: 10.3390/jcm10112415.
18. Lardi LL, et al. Fibromax and inflammatory markers cannot replace liver biopsy in the evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2022. Vol. 68, No 1. P. 85-90. doi: 10.23736/S2724-5985.20.02746-4.
19. Drescher HK, Weiskirchen S, Weiskirchen R. Current Status in Testing for Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Cells*. 2019. Vol. 8, No 8. P. 845. doi: 10.3390/cells8080845.
20. Okanoue T, et al. A simple scoring system using type IV collagen 7S and aspartate aminotransferase for diagnosing nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis. *J Gastroenterol*. 2018. Vol. 53, No 1. P. 129-139. doi: 10.1007/s00535-017-1355-9.
21. Yu-tian Cao, et al. Accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) and liver stiffness measurement (LSM) for assessing steatosis and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine*. 2022. Vol. 51. P. 101547. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101547.
22. Jiang M, et al. The diagnostic value of novel ultrasound attenuation analysis in detecting liver steatosis identified by the controlled attenuation parameter: a diagnostic accuracy study. *Ann. Transl. Med*. 2023. Vol. 11(2). P. 38. doi: 10.21037/atm-22-5821.
23. Zayadeen AR, et al. Comparing shear wave elastography with liver biopsy in the assessment of liver fibrosis at King Hussein Medical Center. *Egyptian Liver Journal*. 2022. No 12. P. 24. doi: 10.1186/s43066-022-00186-z.
24. Nogami A, et al. Diagnostic comparison of vibration-controlled transient elastography and MRI techniques in overweight and obese patients with NAFLD. *Sci. Rep*. 2022. Vol. 12(1). P. 21925. doi: 10.1038/s41598-022-25843-6.
25. Oyelade T, Alqahtani J, Canciani G. Prognosis of COVID-19 in patients with liver and kidney diseases: an early systematic review and meta-analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2020. Vol. 5. P. 80. doi: 10.3390/tropicalmed5020080.
26. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2020. Vol. 9, No 4. P. 875. doi: 10.3390/cells9040875.
27. Alahyari S, et al. Immunological evaluation of patients with 2019 novel coronavirus pneumonia: CD4+ and CD16+ cells may predict severity and prognosis. *PLoS One*. 2022. Vol. 17, No 8. P. e0268712. doi: 10.1371/journal.pone.0268712.
28. Younossi Z, et al. The conundrum of cryptogenic cirrhosis: adverse outcomes without treatment options. *J Hepatol*. 2018. Vol. 69, No 6. P. 1365e1370. doi: 10.1016/j.jhep.2018.08.013.
29. Guarino M, et al. COVID-19 and Fatty Liver Disorders. *Review. J. Clin. Med*. 2023. Vol. 12(13). P. 4316. doi: 10.3390/jcm12134316.
30. Michalak A, et al. Plateletcrit and Mean Platelet Volume in the Evaluation of Alcoholic Liver Cirrhosis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients. *Biomed Res Int*. 2021. Vol. 2021. P. 8867985. doi: 10.1155/2021/8867985.
31. Li L, Yu J, Zhou Z. Association between platelet indices and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2024. Vol. 116, No 5. P. 264-273. doi: 10.17235/reed.2022.9142/2022.

Отримано/Received 05.04.2025

Рецензовано/Revised 16.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 25.04.2025

Information about authors

Volodymyr Didenko, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Leading Research Fellow, Department of Liver and Pancreas Diseases, Deputy Director for Science, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: vladdidenko23@gmail.com; phone: +380 (67) 560-12-28; https://orcid.org/0000-0001-8953-396X

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

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 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

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

Hennadii Bocharov, Research Fellow, Department of Liver and Pancreas Diseases, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: genadoctor.gastro@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-6989-7181

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 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 0121U111551). All patients signed an informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. Yu.M. Stepanov — concept of research, editing the article; V.I. Didenko — design of research, writing the article; S.L. Melanich — patient selection, rationale of preventive and therapeutic measures; I.A. Klenina — biochemical analysis; O.M. Tatarchuk — immunological data analysis; O.P. Petishko — statistical processing of material; H.I. Bocharov — shear wave elastography data analysis.

V.I. Didenko, S.L. Melanich, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko, H.I. Bocharov
Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine

New approaches to diagnosis and management of patients with metabolic-associated steatotic liver disease with immune response to SARS-CoV-2

Abstract. Background. The detrimental interaction of complex inflammatory pathways, which are chronically present in metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD), can be dramatically exacerbated in the setting of COVID-19, contributing to the development of liver fibrosis. To date, there is no consensus on the use of serum parameters instead of liver biopsy as criteria for predicting the unfavorable course of MASLD in patients with an immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The purpose of the study was to optimize the diagnosis and management of patients with MASLD and an immune response to SARS-CoV-2 by identifying predictors of adverse outcome. **Materials and methods.** The study included 105 patients with MASLD who had an elevated level of IgG antibodies specific to SARS-CoV-2 of more than 40 BAU/ml compared to the control value, which allowed us to conclude that these patients had an immune response. The stiffness of the liver parenchyma was assessed by shear wave elastography (SWE) using an expert-class ultrasound scanner Soneus P7 (Ultrasign, Ukraine, Switzerland). All patients' serum parameters of immunological profile, liver function, and prothrombotic environment were determined. The results were statistically analyzed using the Statistica 10 software package. **Results.** According to the results of SWE, 49 (46.7 %) patients had no liver fibrosis, 40 (38.1 %) were diagnosed with mild fibrosis (5.79–7.5 kPa) with an average value of (6.08 ± 0.13) kPa, and 16 (15.2 %) had moderate fibrosis (7.5–10.0 kPa) with an average value of (7.65 ± 0.38) kPa. In patients with unfavorable course of MASLD, the level of aspartate aminotransferase was (50.1 ± 14.9) U/L and was 2 times higher than in the control group — (23.4 ± 10.3) U/L ($p < 0.001$) and in patients without liver fibrosis — (27.0 ± 9.1) U/L

($p < 0.001$). In the development of unfavorable course of MASLD in patients with an immune response to SARS-CoV-2, the mean platelet volume increased by 11 % ($p < 0.001$) compared to the controls and group without liver fibrosis. Similar changes were found when assessing the absolute number of CD16+, namely, in patients with unfavorable course of MASLD, this indicator was $(0.42 \pm 0.15) \cdot 10^9$ c/L, which is 45 % higher than in the control group — $(0.29 \pm 0.21) \cdot 10^9$ c/L ($p < 0.001$) and 40 % higher than in patients without liver fibrosis — $(0.30 \pm 0.09) \cdot 10^9$ c/L ($p < 0.001$). In patients with MASLD and an immune response to SARS-CoV-2, the most significant correlations of liver parenchymal stiffness (based on SWE data) were observed with the absolute number of CD16+ cells ($r = 0.568$; $p < 0.0001$), aspartate aminotransferase levels ($r = 0.503$; $p = 0.0001$), and mean platelet volume ($r = 0.513$; $p = 0.0001$). According to the results of logistic regression analysis, the threshold values of predictors for adverse course of MASLD in patients with an immune response to SARS-CoV-2 were determined: absolute number of CD16+ more than 0.35 (sensitivity 82.1 %, specificity 92.9 %), aspartate aminotransferase level above 49 U/L (sensitivity 71.4 %, specificity 96.4 %) and MPV more than 8.5 fL (sensitivity 89.3 %, specificity 67.9 %). **Conclusions.** The management of patients with MASLD and an immune response to SARS-CoV-2 should include an assessment of the risk of adverse course of MASLD, which will allow for timely application of preventive and therapeutic measures to prevent the development of severe liver fibrosis and improve the quality of life of patients.

Keywords: metabolic-associated steatotic liver disease; immune response to SARS-CoV-2; unfavorable course; predictors

Yu.M. Stepanov¹, O.V. Zynych², I.A. Klenina¹, K.O. Shyshkan-Shyshova², N.M. Kushnarova²

¹ Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine

² V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine

Efficacy of liraglutide in patients with metabolic-associated steatotic liver disease in type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. The increasing incidence of metabolism-associated steatotic liver disease (MASLD) and type 2 diabetes prompts physicians to improve strategies for the diagnosis, prevention, and treatment of these metabolic conditions. **Objective:** to investigate the effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonist (arGLP-1) on the severity of metabolic disorders in patients with MASLD and type 2 diabetes mellitus in the dynamics of treatment. **Materials and methods.** The study included 30 patients aged (56.5 ± 7.8) years with MASLD and type 2 diabetes mellitus. They were prescribed liraglutide, a arGLP-1, with gradual titration to the maximum dose. To assess body composition, body composition analyzers TANITA BC-545N (Japan) were used. Serum levels of glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c), parameters of lipid and carbohydrate metabolism were determined. The atherogenic index was calculated according to the formula of W.T. Friedewald, the TyG, TyG-BMI, TyG-WC indices were calculated based on the obtained bioimpedance analysis data, as well as lipid and carbohydrate metabolism indicators. Statistical processing of the study results was carried out by methods of variation statistics using the software package StatSoft Statistica 10.0. **Results.** After treatment with arGLP-1, a significant decrease in serum glucose to physiological norm was observed in 26.7 % of patients, and a reduction in HbA1c levels — in 66.7 %. The therapy led to a reduction in body mass index in 28 (93.3 %) of 30 patients, in body fat percentage — in 25 (83.3 %), and the number of cases of visceral obesity decreased to 17 (56.7 %). After the use of arGLP-1, a positive trend was observed in the form of a 1.3-fold decrease in serum triglyceride levels to (1.64 ± 0.20) mmol/L versus (2.12 ± 0.25) mmol/L before treatment. Serum cholesterol, which was elevated in 11 patients, reduced in 6 cases after therapy. The use of liraglutide led to a reduction in the TyG, TyG-BMI, TyG-WC indices. **Conclusions.** In patients with MASLD and type 2 diabetes, treatment with liraglutide for 6 months contributed to a decrease in the amount of fat in body composition and a positive dynamics of carbohydrate and lipid metabolism. The determination of the TyG index is a useful indicator for assessing insulin resistance, and the TyG-BMI and TyG-WC indices are recommended to be used as an affordable alternative for monitoring the effectiveness of treatment.

Keywords: metabolic-associated steatotic liver disease; type 2 diabetes mellitus; glucagon-like peptide-1 receptor agonists; visceral fat

Introduction

The global prevalence of metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD) is increasing along with the diabetes epidemic [1, 2]. MASLD is diagnosed in more than 70 % of people with type 2 diabetes mellitus (T2DM) [3]. The mutually hazardous relationship between MASLD and T2DM has been well established — numerous recent studies have shown that T2DM is closely associated with the development of cirrhosis, hepatocellular carcinoma, liver-related

morbidity and mortality [2, 3]. MASLD also has a negative impact on T2DM, both in terms of its incidence and related adverse clinical outcomes, including cardiovascular and chronic kidney disease [3, 4]. Several antidiabetic agents have been evaluated for their potential benefits to the liver with promising results. Patients with T2DM are increasingly participating in clinical trials of new therapeutic agents for MASLD. However, despite a large body of knowledge on the pathomechanisms of MASLD and T2DM, lack of

awareness of the disease and the potential significance of this problem remains a serious challenge, especially among hepatologists and gastroenterologists [8]. Appropriate treatment of MASLD is essential to prevent progression and reduce the risk of serious complications; this disease is commonly associated with obesity, insulin resistance (IR), metabolic syndrome, and T2DM [5]. Despite the fact that many studies have provided a detailed understanding of the regulation of glucose homeostasis by inflammatory pathways, the triggers of the latter have remained elusive for a long time.

The authors note that indices other than glucose, insulin, and C-peptide help assess the risk of IR, T2DM, and metabolic syndrome [6]. It has been shown that HOMA-adiponectin, visceral adiposity index, lipid accumulation product and triglyceride-glucose (TyG) index are markers of insulin resistance in various pathological conditions such as diabetes, hypertension, cardiovascular disease, MASLD and metabolic syndrome [7]. According to the latest scientific data, the combined use of the TyG index with body composition indicators (body mass index (BMI) and waist circumference) increases the sensitivity and specificity of IR assessment.

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (arGLP-1) are a class of drugs commonly used to treat T2DM [12, 13]. Incretinomimetics are a modern group of therapeutic agents that are used as first- and second-line treatment for patients with T2DM due to their efficacy and wide range of pleiotropic effects. GLP-1 is a peptide hormone produced by intestinal endocrine cells that affects insulin and glucagon secretion, food intake and intestinal motility, and maintains postprandial glucose homeostasis. GLP-1 agonists stimulate the GLP-1 receptor, which is expressed in various organs, including the pancreas, liver, and gastrointestinal tract. This leads to increased insulin secretion, decreased glucagon secretion, and delayed gastric emptying, thereby improving glycemic control [11, 12].

The positive correlation between MASLD and metabolic disorders such as obesity and T2DM suggests that targeting GLP-1 may be a promising therapeutic strategy for MASLD. It has been proven that the use of GLP-1 agonists has a favorable effect on the course of MASLD, which may be due to their influence on weight loss, the intestine-liver axis, and leveling oxidative stress [13–15]. Animal models and human clinical trials have demonstrated that GLP-1 receptor agonists can reduce the degree of liver steatosis, inflammation and fibrosis [12, 16, 17]. In addition, dual GIP/GLP-1 agonists are a relatively new class of drugs that have shown promise in the treatment of MASLD [11, 18, 19].

Given the increasing incidence of MASLD and type 2 diabetes, it is important to improve strategies for the diagnosis, prevention, and treatment of these metabolic conditions. The study focuses on changes in anthropometric characteristics and biochemical profiles of patients with MASLD and type 2 diabetes under the influence of GLP-1 receptor agonist therapy.

The aim was to investigate the effects of arGLP-1 therapy on the severity of metabolic disorders in patients with MASLD and type 2 diabetes mellitus in the dynamics of treatment.

Materials and methods

The study included 30 patients aged (56.5 ± 7.8) years with MASLD and type 2 diabetes mellitus. Inclusion criteria: male or female patients; age ≥ 18 years at the time of

signing the informed consent; type 2 diabetes mellitus; BMI ≥ 25 kg/m²; HbA1c ≥ 7 and ≤ 10.5 %; no functional bowel disorders according to the Rome IV Criteria. Exclusion criteria: type 1 diabetes mellitus; uncontrolled diabetes mellitus, defined by glycosylated hemoglobin (HbA1c) ≥ 10.5 % and requiring immediate therapy (in particular, diabetic ketoacidosis); NYHA FC IV heart failure; myocardial infarction, stroke, hospitalization for unstable or transient ischemic angina within 2 months prior to the day of screening; a history of acute or chronic pancreatitis; diabetic gastroparesis; presence of acute or chronic hepatitis or other liver diseases leading to ALT and/or AST elevation ≥ 3 times; liver disease defined as Child-Pugh class B and C cirrhosis, biliary obstruction or hyperbilirubinemia (total bilirubin > 2 times); increased creatinine and decreased glomerular filtration rate (to 15 mL/min/1.73 m²), which would indicate severe renal impairment; presence of other uncontrolled endocrine diseases (including thyrotoxicosis or adrenal crises); family history of medullary carcinoma or multiple endocrine neoplasia (including MEN-2), a history of active malignancy; pregnancy and lactation. The control group consisted of 20 relatively healthy individuals.

Patients were prescribed the arGLP-1 drug liraglutide with a gradual titration to the maximum dose. They were examined before the study and 6 months after treatment.

To evaluate body composition, we used the TANITA BC-545N body composition scales-analyzers (Japan). Their mechanism is based on the method of bioimpedance analysis, that is, measuring the bioelectrical resistance of various tissues of the body when a safe (less than 90 A) electric current passes through it, with subsequent computer processing. The device was used to determine body mass index (kg/m²), the amount of visceral fat, and the percentage of fat mass; the measurements were performed on an empty stomach. Anthropometric parameters of the body were determined.

Fasting serum glucose levels were measured using diagnostic strips and a OneTouch glucometer (LifeScan Inc, Switzerland), HbA1c — using a Cobas 6000 analyzer (Roche Diagnostics, Switzerland). Lipid metabolism was evaluated by the serum level of cholesterol, triglycerides (TG), low-density lipoprotein (LDL), very low-density lipoprotein (VLDL), high-density lipoprotein (HDL), which were determined by the method of homogeneous enzymatic colorimetry. The atherogenic index (AI) was calculated using the W.T. Friedewald formula and the ratio of TG to HDL. Based on the obtained bioimpedance analysis data, as well as indicators of lipid and carbohydrate metabolism, we calculated the TyG index using the formula: $TyG = \ln [TG (mg/dL) \times glucose (mg/dL)/2]$, which quantifies insulin resistance [6]; TyG and body mass index using the formula: $TyG-BMI = TyG \times BMI$; TyG and waist circumference using the formula: $TyG-WC = TyG \times WC$.

The statistical processing of the study results was carried out using the methods of variation statistics implemented by the StatSoft Statistica 10.0 software package. Quantitative indicators were checked for the normality of data distribution using the Shapiro-Wilk test and are presented in the form ($M \pm m$), where M is the mean value, m is the standard error. Qualitative data are presented in the form

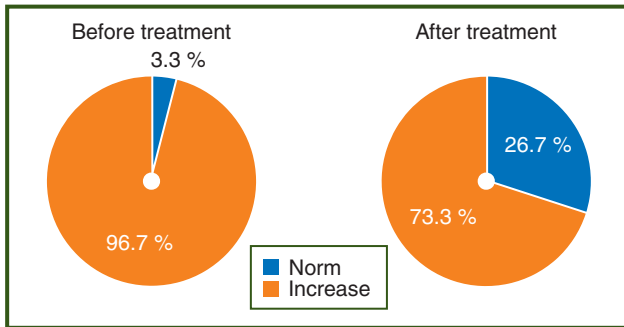


Figure 1 — Number of cases of elevated serum glucose in patients with MASLD and T2DM before and after treatment

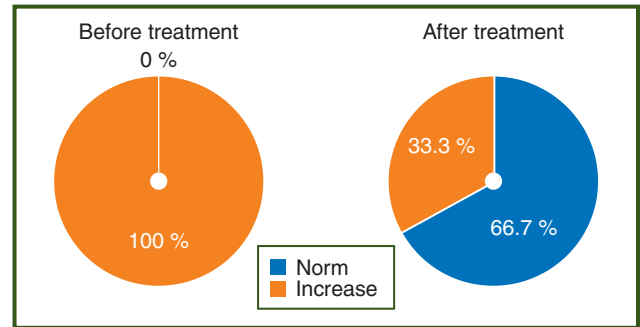


Figure 2 — Number of cases of elevated HbA1c in patients with MASLD and T2DM before and after treatment

of absolute and relative frequencies. The level of significance (p) of differences in the dynamics of treatment was assessed using Student's t -test for dependent samples. The chi-square test with Yates' correction was used to compare discrete values (χ^2). To determine the functional relationships between the parameters, Pearson's parametric correlation coefficients (r) were calculated. The results were considered statistically significant with an error probability of less than 5 % ($p < 0.05$).

Results

The study analyzed laboratory parameters that are prognostically significant for assessing the course of MASLD in patients with T2DM. Before treatment with liraglutide, 96.7 % of patients with MASLD and T2DM had an increase in serum glucose to (8.51 ± 0.30) mmol/L, $p < 0.05$ compared to the physiological norm (Fig. 1).

After treatment with liraglutide, glucose levels decreased to physiologically normal values in 26.7 % of patients ($\chi^2 = 5.88$; $p = 0.015$) (Fig. 1). The average glucose level after treatment was (7.23 ± 0.35) mmol/L, which is 15 % less than before treatment ($p = 0.004$).

An increase in the level of HbA1c before treatment was found in 100.0 % of patients to (8.22 ± 0.15) %, $p < 0.05$, while after treatment, in 66.7 % of cases its level in the blood decreased to control values ($\chi^2 = 27.1$; $p < 0.0001$) (Fig. 2). After 6 months of arGLP-1 use, a positive trend was observed in the form of a decrease in HbA1c in 66.7 % of patients. The mean HbA1c level after treatment was (6.46 ± 0.18) %, which is 21 % less compared to the pre-treatment value ($p < 0.001$) (Fig. 2).

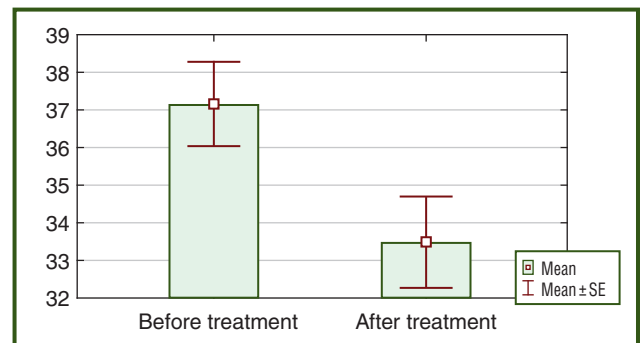


Figure 3 — BMI (nature of distribution of absolute values) in patients with MASLD and T2DM in the dynamics of treatment

BMI after treatment with arGLP-1 for 6 months decreased to (33.50 ± 1.20) kg/m² in 28 (93.3 %) of 30 patients versus (37.16 ± 1.12) kg/m² before treatment ($p < 0.001$) (Fig. 3), which contributed to a decrease in body fat percentage in 25 (83.3 %) participants and a decrease in visceral fat in 26 (86.7 %).

The percentage of fat in patients with MASLD and T2DM after treatment was (35.61 ± 1.89) %, which is 12.5 % lower than before treatment — (40.60 ± 1.43) % ($p < 0.001$) (Fig. 4).

There was a positive dynamics in the level of visceral fat: before treatment, this indicator was (15.60 ± 0.78) units, after treatment — (13.30 ± 0.76) units ($p < 0.001$) (Fig. 5). A prognostically dangerous level of visceral fat (more than 12 units) before treatment was noted in 25 (83.3 %) of 30 patients, while after treatment, the number of cases of visceral obesity decreased to 17 (56.7 %) ($\chi^2 = 3.89$; $p = 0.049$).

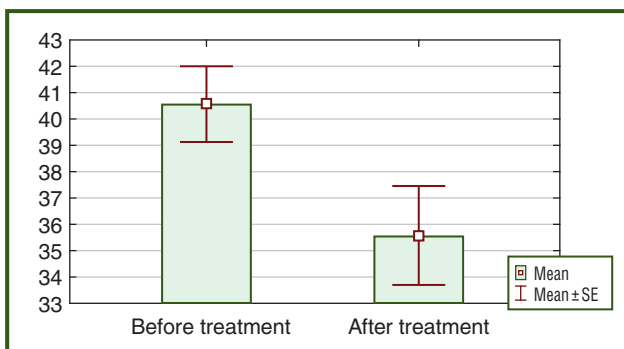


Figure 4 — Fat percentage in patients with MASLD and T2DM in the dynamics of treatment

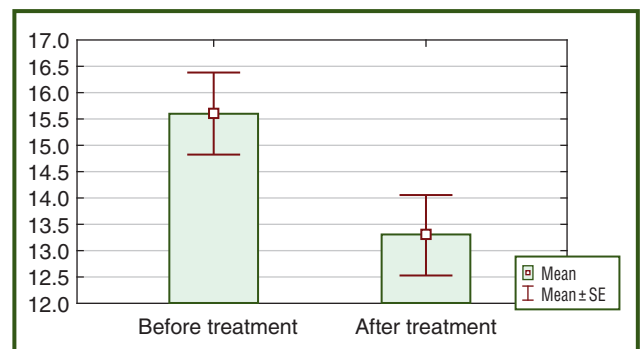


Figure 5 — Visceral fat level in patients with MASLD and T2DM in the dynamics of treatment

Table 1 — Dynamics of changes in lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus before and after treatment with liraglutide, $M \pm m$

Indicator, unit of measurement	Before treatment	6 months after treatment	p-value
Cholesterol, mmol/L	4.92 ± 0.26	4.43 ± 0.23	0.063
TG, mmol/L	2.12 ± 0.25	1.64 ± 0.20	0.007
HDL, mmol/L	1.20 ± 0.04	1.21 ± 0.06	0.961
LDL, mmol/L	2.90 ± 0.23	2.55 ± 0.21	0.102
VLDL, mmol/L	0.94 ± 0.12	0.74 ± 0.09	0.012
TG/HDL	1.97 ± 0.32	1.59 ± 0.26	0.041
AI	3.28 ± 0.23	3.03 ± 0.27	0.240

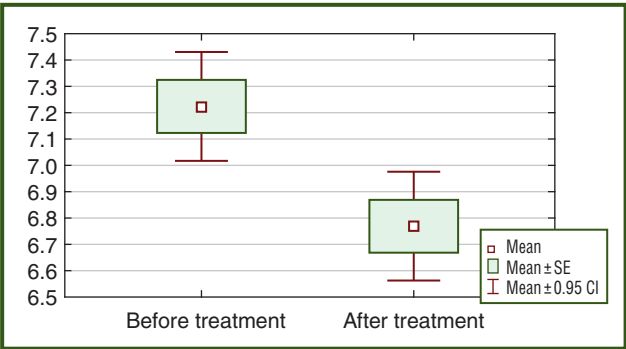


Figure 6 — TyG index in patients with MASLD and T2DM in the dynamics of treatment

The analysis of the data obtained on lipid metabolism is presented in Table 1. Prior to treatment with liraglutide, 11 of 30 (36.7 %) patients with MASLD and T2DM had elevated serum cholesterol levels of more than 5.2 mmol/L, whereas after treatment with arGLP-1, a positive trend in the form of a decrease in its content was observed in 6 of these 11 (54.5 %) patients.

There was a decrease in serum TG levels by an average of 1.3 times to (1.64 ± 0.20) mmol/L ($p = 0.007$) versus (2.12 ± 0.25) mmol/L before treatment. Intra-group analysis showed that in 12 (40.0 %) of 30 patients, TG levels were increased above 1.85 mmol/L before treatment, which led to an increase in the group mean, while after treatment, they significantly decreased in 9 (75.0 %) of these 12 patients.

After 6 months of treatment with arGLP-1, a positive trend was observed in reducing VLDL levels by 21 % ($p = 0.012$): before treatment, they were higher than normal in 10 (33.3 %) of 30 patients. The calculation of the TG/HDL ratio showed its significant decrease by 1.2 times in patients with MASLD and T2DM after treatment. The TyG index is an alternative to determining insulin resistance due to its convenient calculation and high degree of sensitivity and specificity [7]. It was found that patients with MASLD and T2DM had a statistically significant decrease in the TyG index after treatment to (6.77 ± 0.10) versus (7.22 ± 0.10) before treatment, $t = 4.33$, $p = 0.0002$ (Fig. 6).

Body composition indices may be prognostically important in MASLD and T2DM and are associated with metabolic syndrome. In our study, the TyG-WC and TyG-BMI were calculated. Waist circumference is relatively more characteristic parameter of visceral fat deposition, and BMI is

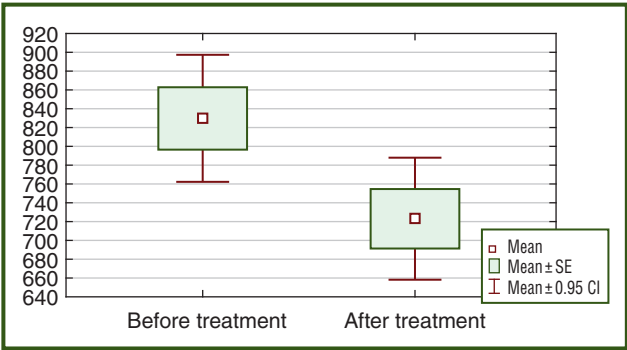


Figure 7 — TyG-WC (nature of distribution of absolute values) in patients with MASLD and T2DM in the dynamics of treatment

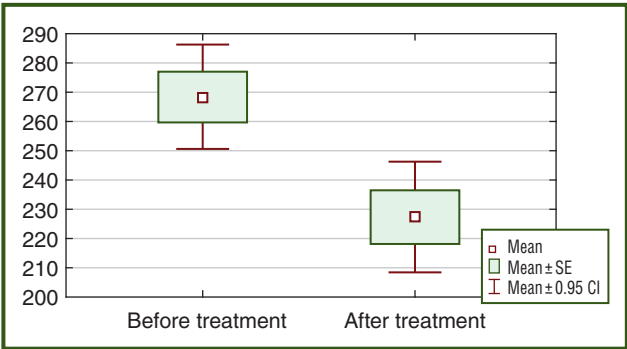


Figure 8 — TyG-BMI in patients with MASLD and T2DM in the dynamics of treatment

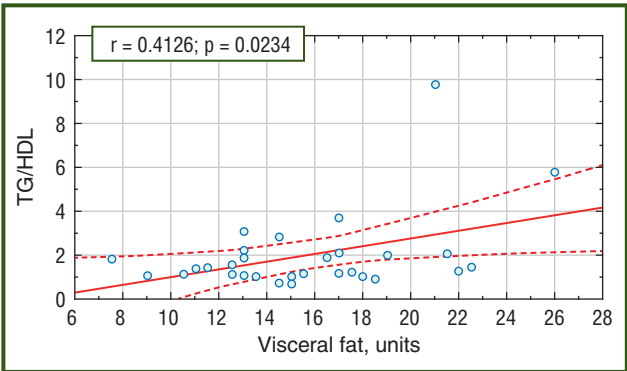


Figure 9 — Correlation of visceral fat with TG/HDL in patients with MASLD and T2DM

considered a more general marker of obesity that takes into account subcutaneous fat deposition [22]. Fat distribution is more important than total fat mass, with increased visceral fat in the abdomen being more associated with IR and metabolic dysfunction, including liver steatosis, than subcutaneous fat. When calculating the TyG-WC index, it was found to be increased before treatment to (829.74 ± 33.44) in almost all patients with MASLD and T2DM, while treatment with arGLP-1 for 6 months led to a statistically significant decrease to (722.51 ± 31.94) , $t = 7.02$, $p < 0.0001$ (Fig. 7).

The TyG-BMI presents a normal distribution with a mean value of 219.47. In patients with MASLD and T2DM, it was (268.51 ± 8.75) before treatment, whereas after treatment, there was a significant decrease by 1.2 times to (227.50 ± 9.20) , $t = 8.65$, $p < 0.0001$ (Fig. 8). Patients with higher TyG-BMI indices were younger, had a higher

degree of obesity according to BMI, and a higher incidence of hypertension.

A medium strength correlation was found between the amount of visceral fat and the TG/HDL ratio ($r = 0.4126$, $p = 0.0234$) (Fig. 9).

Positive correlations were found between BMI and body fat percentage ($r = 0.714$, $p < 0.05$) and the amount of visceral fat ($r = 0.491$, $p < 0.01$).

Discussion

The incidence of MASLD and T2DM, which is largely caused by obesity, is increasing at an alarming rate [15]. T2DM is preceded by insulin resistance, a condition in which the action of insulin on peripheral tissues, including skeletal muscles, liver, and adipose tissue, is impaired. This leads to a decrease in insulin-stimulated glucose utilization, impaired insulin-induced suppression of liver glucose production and lipolysis [16]. Hyperglycemia is largely associated with harmful micro- and macrovascular complications that are commonly observed in patients with T2DM [16, 17].

In recent decades, chronic low-grade “metabolic” inflammation (local and systemic), also called meta-inflammation, has been shown to contribute to the development of IR and progression to T2DM [18].

The TyG index can not only become an important marker for identifying people at high risk of T2DM and its complications, but it is also expected to become a strong predictor of disease prognosis. However, there are still some problems with the widespread use of the TyG index in clinical practice. In the future, more qualitative studies are needed to refine the methods of assessing the TyG index for prediction of type 2 diabetes and its complications. It is expected that further studies of the relationship between the TyG index and T2DM and its complications will provide new ideas and methods for their prevention and treatment [19, 20].

Recently, in light of the close relationship between obesity and IR, researchers have shown that the TyG index and anthropometric parameters associated with obesity such as the TyG-BMI, TyG-WC, and TyG-waist-to-height ratio (TyG-WHtR) have a strong correlation with IR. Subsequent studies have also established an association between the TyG-WHtR, TyG-BMI, and TyG-WC in patients with diabetes. Despite these findings, there is ongoing debate as to which marker is the most effective and optimal choice for screening. There are also a few studies that have examined the comparative prognostic potential of the TyG and other anthropometric parameters related to it in patients with MASLD and T2DM. According to our data, patients with MASLD and T2DM had a statistically significant decrease by more than 1.2 times in the TyG index and body composition indices — the TyG-WC and TyG-BMI after treatment. This allows us to recommend them as an affordable alternative for monitoring the effectiveness of treatment.

The results of our study demonstrated that the use of arGLP-1 liraglutide for 6 months improved carbohydrate and lipid metabolism. The glycemic control indices in patients with MASLD and T2DM are significantly improved. According to the bioelectrical impedance data, a decrease in the following indicators was also noted: BMI, body fat percentage and visceral fat.

ArGLP-1 represent a significant advance in the treatment of patients with MASLD and T2DM, as they affect a wide range of cardiovascular diseases by reducing BMI, improving serum lipids, glycemic control, and lead to normalization of blood pressure [12, 13]. MASLD is a serious global health problem due to its increasing prevalence and strong association with metabolic syndrome and type 2 diabetes. Effective therapy requires a comprehensive approach with an emphasis on aggressive treatment of obesity and T2DM [21, 22]. Given that lifestyle modification remains central to treatment, anti-diabetic drugs such as pioglitazone, glucagon-like peptide-1 agonists, dual arGLP-1 and tirzepatide, and sodium glucose transporter 2 inhibitors have demonstrated benefits in reducing the degree of steatosis and slowing the progression of fibrosis. These groups of drugs not only improve glycemic control, but also reduce hepatic steatosis, liver enzyme levels, and inflammation, with some potential for treating fibrosis. In addition, they offer cardiovascular benefits, which are important for patients with MASLD at increased cardiovascular risk.

In addition, dual arGLP-1 showed a marked effect on glycemic control and significant weight loss, indicating potential in the treatment of T2DM, which also raised the question of the possibility of their use in the management of other dysmetabolic conditions, especially MASLD [23].

The treatment of diabetes is no longer glucocentric, and there are other effective means to slow the progression of the disease besides glucose control [23]. Assessment of other biochemical parameters such as insulin, C-peptide, and lipid profile is essential for better disease diagnosis and monitoring. The use and inclusion of the anthropometric indices analyzed in this paper will undoubtedly contribute to more accurate diagnosis and treatment monitoring. Although these parameters are assessed at the time of diagnosis, there is still no comprehensive overview of them. Individually, they are relevant but, when combined with other indicators, can be much more informative and contribute to a more appropriate clinical approach to each patient.

Conclusions

1. In patients with MASLD and T2DM, treatment with liraglutide for 6 months lead to a decrease of fat in body composition (BMI, body fat percentage, and visceral fat).
2. Six months after treatment with arGLP-1, a positive trend in the form of a decrease in glucose levels was observed in 26.7 % of patients with MASLD and T2DM and in HbA1c to control values — in 66.7 %. There was a significant decrease in serum concentrations of TG, LDL and TG/HDL ratio.
3. A decrease in the TyG index, which is a useful indicator for assessing insulin resistance, and the TyG-BMI, TyG-WC, which can be used as an affordable alternative for monitoring the effectiveness of treatment, was established.

References

1. Stepanov YuM, Didenko VI, Klenina IA, Tatarchuk OM, Petishko OP. Improving the verification of liver fibrosis using new minimally invasive markers in patients with chronic diffuse liver diseases. *Med Perspect.* 2022;27(4):100-114. doi: 10.26641/2307-0404.2022.4.271181 (in Ukrainian).

2. Didenko V, Klenina I, Tatarchuk O, Petishko O. Correlation of immunological and biochemical parameters in patients with chronic diffuse liver diseases depending on the etiological factors of liver steatosis and fibrosis. *Gastroenterol.* 2021;53(2):115–122. doi: 10.22141/2308-2097.53.2.2019.168985.
3. Lee CH, Lui DT, Lam KS. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: An update. *J Diabetes Investig.* 2022;13(6):930–940. doi: 10.1111/jdi.13756.
4. Frankowski R, Kobierecki M, Wittczak A, et al. Type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, and metabolic repercussions: The vicious cycle and its interplay with inflammation. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9677. doi: 10.3390/ijms24119677.
5. Zheng D, Cai J, Xu S, Jiang S, Li C, Wang B. The association of triglyceride-glucose index and combined obesity indicators with chest pain and risk of cardiovascular disease in American population with pre-diabetes or diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1471535. doi: 10.3389/fendo.2024.1471535.
6. Dang K, Wang X, Hu J, et al. The association between triglyceride-glucose index and its combination with obesity indicators and cardiovascular disease: NHANES 2003–2018. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23(1):8. doi: 10.1186/s12933-023-02115-9.
7. Selvi NMK, Nandhini S, Sakthivadivel V, Lokesh S, Srinivasan AR, Sumathi S. Association of triglyceride-glucose index (TyG index) with HbA1c and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Maedica (Bucur).* 2021;16(3):375–381. doi: 10.26574/maedica.2021.16.3.375.
8. Ferguson D, Finck BN. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(8):484–495. doi: 10.1038/s41574-021-00507-z.
9. Lee HA, Kim HY. Therapeutic mechanisms and clinical effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9324. doi: 10.3390/ijms24119324.
10. Guo T, Yan W, Cui X, et al. Liraglutide attenuates type 2 diabetes mellitus-associated non-alcoholic fatty liver disease by activating AMPK/ACC signaling and inhibiting ferroptosis. *Mol Med.* 2023;29(1):132. doi: 10.1186/s10020-023-00721-7.
11. Rochon J, Kalinowski P, Szymanek-Majchrzak K, Grąt M. Role of gut-liver axis and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2024;30(23):2964–2980. doi: 10.3748/wjg.v30.i23.2964.
12. Wilbon SS, Kolonin MG. GLP1 receptor agonists-effects beyond obesity and diabetes. *Cells.* 2023;13(1):65. doi: 10.3390/cells13010065.
13. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes — state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102.
14. Mao ZH, Gao ZX, Liu DW, Liu ZS, Wu P. Gut microbiota and its metabolites — molecular mechanisms and management strategies in diabetic kidney disease. *Front Immunol.* 2023;14:1124704. doi: 10.3389/fimmu.2023.1124704.
15. Younossi ZM, Golabi P, Price JK, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among patients with type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024;22(10):1999–2010.e8. doi: 10.1016/j.cgh.2024.03.006.
16. Ferdous SE, Ferrell JM. Pathophysiological relationship between type 2 diabetes mellitus and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: novel therapeutic approaches. *Int J Mol Sci.* 2024;25(16):8731. doi: 10.3390/ijms25168731.
17. Semmler G, Balcar L, Wernly S, et al. Insulin resistance and central obesity determine hepatic steatosis and explain cardiovascular risk in steatotic liver disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1244405. doi: 10.3389/fendo.2023.1244405.
18. Laeeq T, Tun KM. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and cardiovascular disease. *Clin Liver Dis.* 2024;23(1):e0181. doi: 10.1097/CLD.0000000000000181.
19. Pan Y, Zhao M, Song T, et al. Role of triglyceride-glucose index in type 2 diabetes mellitus and its complications. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2024;17:3325–3333. doi: 10.2147/DMSO.S478287.
20. Ramdas Nayak VK, Satheesh P, Shenoy MT, Kalra S. Triglyceride glucose (TyG) index: a surrogate biomarker of insulin resistance. *J Pak Med Assoc.* 2022;72(5):986–988. doi: 10.47391/JPMA.22-63.
21. Muzurović EM, Volčanšek Š, Tomšić KZ, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of obesity/metabolic syndrome, prediabetes/diabetes and non-alcoholic fatty liver disease — current evidence. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2022;27:10742484221146371. doi: 10.1177/10742484221146371.
22. Isaacs SD, Farrelly FV, Brennan PN. Role of anti-diabetic medications in the management of MASLD. *Frontline Gastroenterol.* 2025;16:239–249. doi: 10.1136/flgastro-2024-102856.
23. Meneses MJ, Patarrão RS, Pinheiro T, et al. Leveraging the future of diagnosis and management of diabetes: from old indexes to new technologies. *Eur J Clin Invest.* 2023;53(4):e13934. doi: 10.1111/eci.13934.

Received 03.04.2025

Revised 14.04.2025

Accepted 23.04.2025

Information about authors

Yurii 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>

Olesia V. Zynych, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: o.v.zynych@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0516-0148>

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>

Kateryna Shyshkan-Shyshova, Junior Research Fellow, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: katerina7337916@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0939-5902>

Nataliia Kushnarova, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: nataliakush@gmail.com; phone: +380 (67) 209-97-27; <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>

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

Information about funding. The work is carried out in accordance with the plan of scientific research under the agreement on research cooperation between the State Institution “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” dated May 3, 2023, and the State Institution “V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU” and with the support of the Ministry of Health of Ukraine, within the framework of the research project “Investigate phenotypic hormonal and metabolic features of the use of incretinomimetics and inhibitors of sodium-dependent glucose co-transporter-2 in patients with type 2 diabetes mellitus in the post-COVID period” (No. 538, dated January 3, 2022).

Authors' contribution. Yu.M. Stepanov — research concept and design; O.V. Zynych — research design and article editing; I.A. Klenina — formation of the database of research results and analysis of biochemical indicators, writing and translation of the article; K.O. Shyshkan-Shyshova, N.M. Kushnarova — selection and management of patients, filling in the database and patient cards.

Степанов Ю.М.¹, Зінич О.В.², Кленіна І.А.¹, Шишкань-Шишова К.О.², Кушнарєва Н.М.²

¹ ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

² ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Ефективність застосування ліраглутиду в пацієнтів із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки при цукровому діабеті 2 типу

Резюме. Актуальність. Зростання захворюваності на метаболічно асоційовану стеатотичну хворобу печінки (МАСХП) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу спонукає лікарів до вдосконалення стратегій діагностики, профілактики і терапії цих метаболічних станів. **Мета:** дослідити вплив агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) на вираженість метаболічних порушень у пацієнтів із МАСХП та ЦД 2 типу в динаміці лікування. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 30 пацієнтів віком ($56,5 \pm 7,8$) року із МАСХП та ЦД 2 типу. Їм призначали арГПП-1 ліраглутид із поступовою титрацією до максимальної дози. Для оцінки композиційного складу тіла використовували ваги-аналізатори TANI TA BC-545N (Японія). У сироватці крові визначали рівень глюкози, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), показники ліпідного та вуглеводного обміну. Коефіцієнт атерогенності розраховували за формулою W.T. Friedewald, на підставі даних біоімпедансометрії, а також ліпідного і вуглеводного обміну розраховували індекси TyG, TyG-BMI, TyG-WC. Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програмного пакета StatSoft Statistica 10.0. **Результати.** Після лікування арГПП-1 встанов-

лено вірогідне зниження рівня глюкози в сироватці крові до фізіологічної норми у 26,7 % пацієнтів та HbA1c — у 66,7 %. Терапія сприяла зменшенню індексу маси тіла у 28 (93,3 %) із 30 пацієнтів, відсотка жиру — у 25 (83,3 %), кількість випадків вісцерального ожиріння знизилася до 17 (56,7 %). Застосування арГПП-1 приводило до позитивної динаміки у вигляді зменшення рівня тригліцеридів у сироватці крові в 1,3 раза — ($1,64 \pm 0,20$) ммоль/л проти ($2,12 \pm 0,25$) ммоль/л до лікування. Рівень холестерину, який був підвищений в 11 пацієнтів, після терапії знизився у 6 випадках. Використання ліраглутиду обумовило зменшення індексів TyG, TyG-BMI, TyG-WC. **Висновки.** У пацієнтів із МАСХП та ЦД 2 типу лікування ліраглутидом протягом 6 місяців сприяло зниженню вмісту жирової тканини та позитивній динаміці показників вуглеводного й ліпідного обміну. Визначення індексу TyG є корисним для оцінки інсулінорезистентності, індекси TyG-BMI, TyG-WC рекомендовано використовувати як доступну альтернативу для моніторингу ефективності лікування.

Ключові слова: метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки; цукровий діабет 2 типу; агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1; вісцеральний жир

Степанов Ю.М.¹, Будзак І.Я.²

¹ ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

² Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Внутрішньостравохідна імпеданс-рН-манометрія: загальні положення, клінічне значення, розбір клінічного випадку

Резюме. У статті висвітлено інноваційний метод діагностики гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби — імпеданс-рН-моніторинг. Розкрито сутність методу, показана апаратура для його проведення, подані правила підготовки пацієнта до дослідження. Детально проаналізовані параметри оцінки результатів. Наведені показання до проведення імпеданс-рН-моніторингу в діагностиці гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби згідно з Ліонським консенсусом 2.0. Окремо детально проаналізований клінічний випадок застосування імпеданс-рН-моніторингу в пацієнта з підозрою на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу. Подані численні графічні ілюстрації результатів імпеданс-рН-моніторингу, оцінені цифрові показники моніторингу.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; діагностика; імпеданс-рН-моніторинг

Удосконалення діагностики хвороб верхнього відділу травної системи залишається актуальною потребою сучасної гастроентерології. Незважаючи на успіхи останніх десятиліть у розумінні патофізіології порушень і вдосконалення методів візуалізації (насамперед ендоскопічних), залишаються проблемні питання, що потребують подальшого вивчення.

Серед таких питань можна відзначити оцінку моторних процесів у стравоході та шлунку, а також впливу агресивних факторів на слизову оболонку. У даній статті ми хотіли б зупинитися на такому важливому інноваційному методі діагностики, як імпеданс-рН-моніторинг.

Питання діагностики кислотного стану шлунка та стравоходу протягом тривалого часу перебуває в полі зору фахівців. Оскільки давно відомо, що ацидопептична агресія є ключовим фактором розвитку пептичної виразки, рефлюкс-езофагіту та інших захворювань верхнього відділу травної системи, оцінка кислотності шлунка розглядалася як один з основних методів діагностики езофагогастроуденальної зони. Також вимірювання кислотності було важливим діагностичним методом з огляду на виявлення гіпоацидних та анацидних станів при атрофічних процесах у шлунку.

Тривалий час у XX столітті для оцінки стану кислотності застосовували фракційне зондування аспіраційно-титраційним методом, коли за допомогою аспірації шлункового вмісту отримували порції шлункового соку, а потім *in vitro* аналізували шлункову кислотність [1]. Метод мав чимало недоліків і в останні десятиліття минулого сторіччя був витіснений інтрагастральною рН-метрією, при якій кислотність вже оцінювалася *in vivo* в шлунку за допомогою тонких рН-зондів з рН-електродами на кінцях. рН-метрія виконувалася (та ще й зараз виконується в медичних закладах) у режимі швидкої експрес-рН-метрії (проводилися заміри рН по глибині шлунка — як правило, 20 замірів при пероральному введенні та 20 замірів при виведенні рН-зонда) або ендоскопічної рН-метрії (заміри рН виконувалися під час проведення гастродуоденоскопії). Дані методи діагностики давали більш точні дані стосовно кислотності шлунка порівняно з аспіраційними, але їх недоліком було те, що вони оцінювали кислотність лише в даний конкретний момент часу. А ми розуміємо, що шлункова кислотність — це не якась константа, незмінна величина. Вона може змінюватися протягом доби, хоч і в певних діапазонах. Тому для більш точної оцінки шлункової кислотності в динаміці застосовувався рН-моні-

торинг, при якому рН-зонд залишається в стравоході та шлунку на тривалий час (найкраще на добу) і постійно (кожні декілька секунд) проводяться заміри рН у тій зоні, де дослідник вважає за потрібне. Завдяки широкому використанню рН-моніторингу змінилися певні акценти в самих завданнях оцінки кислотності. У минулому сторіччі ключовим завданням було оцінити, яка в шлунку кислотність, чи не є вона дуже високою (що обумовлює кислотно-пептичну агресію), чи не є вона суттєво зниженою (що може непрямо свідчити про атрофічні процеси в шлунку). Тепер акценти змістилися на оцінку динаміки кислотності шлунка протягом доби, максимально точну діагностику гастроєзофагеальних рефлюксів (адже рН-моніторинг є золотим стандартом у діагностиці гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), коли клінічна й ендоскопічна оцінка не дає нам максимальної інформації), на можливу оцінку дуодено-гастральних рефлюксів і на оцінку ефективності кислотознижувальних препаратів (особливо коли стандартна терапія не дає необхідного ефекту в лікуванні). Безумовно, рН-моніторинг є високоінформативною методикою в гастроентерології, але ще більше переваг на сьогоднішній день в такій діагностиці має імпеданс-рН-моніторинг [2–4].

Стосовно рН усім відомо, що цифри рН обернено залежні від ступеня кислотності: чим вище рН, тим нижче кислотність; чим нижче рН, тим вище кислотність. У шлунку, де кисле середовище, нормальні цифри рН становлять 1,6–2,2. У стравоході нормальні цифри рН, як правило, становлять 5–7. Але давно встановлено, що якщо рН у стравоході знижується менше за 4, це вважається закисненням стравоходу (кислим рефлюксом). А що таке імпеданс?

Термін «імпеданс» (англ. *impedance*) означає перешкоду або опір будь-якому руху енергії (в даному випадку — пасажу або потоку по стравоходу). Імпеданс позначається символом *Z* і вимірюється в омах. Імпеданс у стравоході дозволяє виявити й виміряти рух болюса всередині стравоходу (транзит болюса). Якщо болюса немає, імпеданс високий. Якщо болюс присутній, імпеданс низький. Імпеданс обернено залежить від провідності різних речовин (повітря, рідина, тканина): чим нижче провідність, тим вище імпеданс, і навпаки. Так, наприклад, імпеданс повітря становить > 5000 Ом, води — 500–700 Ом, слини — 200–300 Ом, рефлюксату — 150–250 Ом.

Імпеданс-рН-моніторинг — це метод діагностики, який дозволяє одночасно отримати дані мультиканального внутрішньопросвітненого імпедансу і дані рН протягом тривалого часу. Епізоди рефлюксу ідентифікуються імпедансом завдяки тому, що імпедансні сенсори здатні виявляти будь-які рефлюкси — кислі й некислі. Натомість рН-сенсори дозволяють розрізнити кислі й некислі рефлюкси за таким принципом: імпеданс виявляє рефлюкс; якщо протягом 5 секунд після початку епізоду рефлюксу рН у стравоході стає нижчим за 4 — це кислий рефлюкс; якщо протягом 5 секунд після початку епізоду рефлюксу рН залишається вищим від 4 — це некислий рефлюкс. Отже, ці дві методики (імпеданс і рН) гармонічно доповнюють одна одну і надають досліднику максимум інформації стосовно гастроєзофагеального рефлюксу [4, 5].



Рисунок 1 — Апаратура для проведення імпеданс-рН-моніторингу (Diversatek Healthcare)

Із червня 2024 року в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» для проведення імпеданс-рН-моніторингу використовується система ZepHr® Reflux Monitoring System компанії Diversatek Healthcare (США). Для проведення даного моніторингу використовуються реєстратор ZepHr Recorder і спеціальні Z-/рН-зонди (рис. 1).

Зонди мають рН-електроди (і відповідно рН-канали) та імпеданс-електроди (і відповідно імпеданс-канали), які передають інформацію на пристрій. рН-канали отримують інформацію про рН у шлунку і стравоході, експозицію кислоти в стравоході, дозволяють розрізнити кислий і некислий рефлюкс, дозволяють оцінити динаміку рН на фоні застосування кислотознижувальних препаратів [6]. Імпеданс-канали за рахунок оцінки ретроградного руху болюсу по стравоходу дають інформацію про кількість епізодів рефлюксу, проксимальну протяжність рефлюксу (наскільки високо піднімається рефлюкс по стравоходу), час експозиції болюсу (наскільки тривалим є епізод рефлюксу).

У дослідженні використовується мультиканальний внутрішньопросвітнений імпеданс — **Multi-channel intraluminal impedance** [3]. Оцінка внутрішньопросвітненого імпедансу відбувається за допомогою 6 імпеданс-каналів: зверху вниз — Z1, Z2, Z3, Z4, Z5, Z6.

рН-імпеданс-зонд вводиться пацієнту в положенні сидячи в носовий хід. Для легшого введення зонда перед процедурою застосовується зрошення анестетиком (якщо немає алергії!). Також пацієнт ковтає через соломинку воду, що полегшує потрапляння зонда в глотку. Зрозуміло, що легше вводити зонд, коли пацієнт спокійний, не напружений.

Для якісного проведення дослідження й отримання вірогідних результатів пацієнт має бути відповідним чином підготовлений. Можна зазначити певні рекомендації для підготовки пацієнта:

- відмінити інгібітори протонної помпи (ІПП) за 7 днів до дослідження;
- за 4–6 годин до початку моніторингу пацієнт не повинен нічого їсти, найчастіше введення зонду відбувається натще;
- під час проведення моніторингу пацієнту треба дотримуватися звичайної повсякденної активності, навіть по змозі провокувати симптоми;



Рисунок 2 — Кнопки, за допомогою яких пацієнт відзначає положення тіла і час прийому їжі



Рисунок 3 — Кнопки, за допомогою яких пацієнт відзначає симптоми

— під час проведення моніторингу пацієнт повинен обов’язково відзначати всі події, що з ним відбуваються: за допомогою спеціальних кнопок пацієнт позначає час прийому їжі, положення тіла (вертикальне чи горизонтальне), вживання медикаментів (якщо оцінюється аналіз їхньої ефективності), симптоми (рис. 2, 3).

Оцінка початку і закінчення вживання їжі є важливою. Зрозуміло, що період вживання їжі суттєво впливає на рН і особливо на імпеданс. Система, що аналізує моніторинг, виключає цей період з індикації рН та імпедансу для того, щоб отримати невикривлені результати добової оцінки рН та імпедансу в пацієнта.

Коли хворий лягає спати або відпочиває лежачи, він має натиснути кнопку горизонтального положення; а коли встає, він має натиснути кнопку вертикального положення. Дана інформація важлива, оскільки підсумковий комп’ютерний аналіз покаже рН-імпеданс-моніторинг окремо в різних положеннях, що також є цінним для діагностики (рис. 2).

Індикація прийому медикаментів дозволить у підсумковому аналізі визначити, коли препарат починає діяти, якою є тривалість його дії, наскільки ефективною є його дія.

Особливо важливим є вказування пацієнтом моменту появи симптому (рис. 3). Пацієнт має можливість сигналізувати про різні симптоми, натискаючи на різні кнопки. Перед початком процедури дослідник, розпитуючи пацієнта, відзначає основні 3 симптоми, записує в щоденник (пам’ятку для пацієнта), яку кнопку слід пацієнту

натискати під час кожного симптому (рис. 4). І потім при аналізі рН-грами буде чітко видно динаміку рН та імпедансу при різних симптомах. І система аналізу визначить показник асоціації рефлюксу із симптомами (SAP).

Але є ще один дуже важливий фактор, від якого суттєво залежить якість дослідження і вірогідність результатів моніторингу, — це правильність положення зонда. Зонд має бути розташований не приблизно, а точно в стравоході та шлунку — найчастіше так, щоб проксимальний рН-електрод був на 5 см вище від стравохідно-шлункового переходу. Як досягнути такої точності? Це непросте завдання. І його можна вирішити двома способами. Якщо пацієнту до даного дослідження проводилася манометрія стравоходу, вона чітко визначає місце переходу стравоходу в шлунок, і ця інформація буде використана для імпеданс-рН-моніторингу. Якщо пацієнту не виконувалася манометрія стравоходу, доцільно застосувати спеціальний прибор — **ZepHr Sphincter Locator**. При введенні зонда цей локатор приєднується до зонда, спеціально накачується повітря певного тиску, що дозволяє чітко визначити місце стравохідно-шлункового переходу.

Як уже було сказано, украй важливим є розташування проксимального рН-датчика точно на 5 см вище від нижнього стравохідного сфінктера. Після такого точного встановлення зонда датчики будуть розташовані таким чином:

- дистальний рН-датчик — у шлунку;
- імпеданс-канал Z6 — на 3 см вище від нижнього стравохідного сфінктера;
- проксимальний рН-датчик — на 5 см вище від нижнього стравохідного сфінктера;
- імпеданс-канал Z5 — на 5 см вище від нижнього стравохідного сфінктера;
- імпеданс-канал Z4 — на 7 см вище від нижнього стравохідного сфінктера;
- імпеданс-канал Z3 — на 9 см вище від нижнього стравохідного сфінктера;
- імпеданс-канал Z2 — на 15 см вище від нижнього стравохідного сфінктера;
- імпеданс-канал Z1 — на 17 см вище від нижнього стравохідного сфінктера.

	Time	Diary Entry
Press the event button once to indicate when your symptoms occur.	AM PM	
Press the 1 button when you experience _____	AM PM	
Press the 2 button when you experience _____	AM PM	
Press the 3 button when you experience _____	AM PM	
Press the button when you start a meal, snack or drink. (Other than water)	AM PM	
Press the button when you finish a meal, snack or drink.	AM PM	
Press the button when you lie down.	AM PM	
Press the button when you get up.	AM PM	
Press the button if you experience a different symptom or unusual event other than the 1, 2 & 3 button. Record this symptom/event in the Diary.	AM PM	
If you have questions or concerns, call:	AM PM	

Рисунок 4 — Щоденник пацієнта при проведенні рН-моніторингу



Рисунок 5 — ZepHr Sphincter Locator для точного розташування зонда

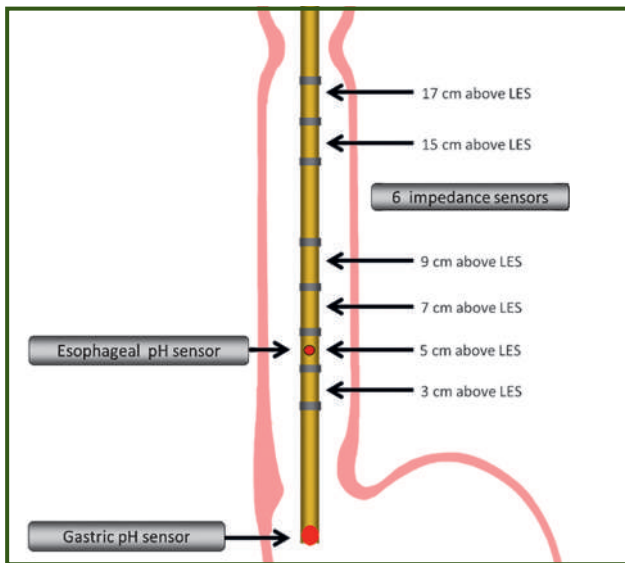


Рисунок 6 — Локалізація імпедансних і рН-сенсорів у зондах

Давайте розглянемо, які можливості дає імпеданс-рН-моніторинг у діагностиці ГЕРХ. За допомогою даної методики ми можемо отримати низку показників, які дозволять більш детально розібратися в цих питаннях:

— **загальний час кислотної експозиції (acid exposure time — АЕТ)** — це тривалість часу, коли рН у дистальному відділі стравоходу нижче за 4, виражена у відсотках щодо загального часу дослідження (якщо цей показник < 4 % — це фізіологічний рефлюкс, тобто норма; якщо 4–6 % — це граничний рефлюкс, тобто не можна точно сказати, норма чи патологія; якщо > 6 % — це патологічний рефлюкс, отже, патологія) [7–9];

— **кількість епізодів рефлюксів** — вони оцінюються не лише за змінами рН, але й за змінами імпедансу (якщо кількість < 40 — це фізіологічний рефлюкс, тобто норма; якщо 40–80 — це граничний показник, тобто не можна точно сказати, норма чи патологія; якщо > 80 — це патологічний рефлюкс, отже, патологія) [7].

— **симптомний індекс** — це відношення кількості симптомів, що виникли протягом 2 хв від епізоду рефлюксу, до загальної кількості симптомів у відсотках (показник ≥ 50 % вказує на зв'язок симптомів з рефлюксами);

— **імовірність асоціації із симптомами (symptom association probability — SAP)** — оцінка ймовірності того, що симптоми й епізоди рефлюксу співіснують у часі й пов'язані (якщо SAP > 95 %, то $P < 0,05$) [10];

— **середній нічний базовий імпеданс (mean nocturnal baseline impedance — MNBI)** — беруться до уваги середні значення імпедансу в дистальних відділах стравоходу за три 10-хвилинні періоди між першою і третьою годиною ночі (MNBI < 2292 Ом вказує на патологію) [11–13];

— **індекс пострефлюксової ковтальної перистальтичної хвилі (postreflux swallow-induced peristaltic wave — PSPW)** — це відношення епізодів рефлюксів, що провокують хвилю, до всіх епізодів рефлюксів (якщо цей показник < 0,61, це патологія) [12–14].

На особливу увагу заслуговує показник **MNBI**. Він дозволяє оцінити імпеданс у спокійному стані вночі, причому

не за одне вимірювання, а як середню оцінку трьох різних періодів ночі. Дослідження показали, що існує негативна кореляція між MNBI та АЕТ. Чим більший імпеданс у дистальних відділах стравоходу, тим менше кислотного контакту зі слизовою стравоходу, і навпаки [11, 15, 16].

Існують також певні комбіновані показники, які враховують одразу декілька параметрів оцінки імпеданс-рН-моніторингу. Наприклад, **композиційна шкала ДеМеестера (DeMeester score — DMS)** [15]. Вона комплексно аналізує 6 показників: загальну кількість епізодів рефлюксу, загальний час рН < 4 у стравоході у відсотках, час рН < 4 у стравоході у відсотках у вертикальному положенні, час рН < 4 у стравоході у відсотках у горизонтальному положенні, кількість епізодів рефлюксу тривалістю понад 5 хв, найдовший епізод рефлюксу у хвилинах. У нормі показник DMS має становити < 14,7.

Які ж показання до застосування імпеданс-рН-моніторингу в клінічній практиці? Імпеданс-рН-моніторинг може виконуватися як без терапії ІПП, так і на терапії ІПП [17].

Згідно з Ліонським консенсусом 2.0:

— моніторинг без ІПП використовується:

- щоб оцінити базову АЕТ при недоведеній ГЕРХ;
- щоб отримати докази наявності ГЕРХ;
- щоб провести оцінку антирефлюксової терапії;

— моніторинг на фоні ІПП використовується, щоб оцінити комплаєнс, ступінь кислотосупресії, зв'язок симптомів з некимлим рефлюксом:

- при доведеній ГЕРХ, довгому сегменті стравоходу Барретта;
- при доведеній ГЕРХ і персистуючих симптомах;
- при подвійній дозі ІПП [18, 19].

Далі нам хотілося б показати, як виглядають результати імпеданс-рН-моніторингу. Дослідження проведено в Інституті гастроентерології НАМН України у 2025 році. Пацієнту К., 38 років, з підозрою на ГЕРХ, але з неочевидною клінічною симптоматикою та відсутністю рефлюкс-езофагіту при ендоскопічному дослідженні, проведений добовий імпеданс-рН-моніторинг (дослідження тривало 24 год 36 хв).

На рис. 7 показані загальні результати добового моніторингу. Верхні 6 графіків відображають імпеданс-канали від Z1 до Z6. Сьомий графік показує динаміку рН у дистальному відділі стравоходу: як бачимо, наявні численні епізоди закиснення стравоходу. Восьмий (нижній) графік показує рН у шлунку (майже весь час дослідження там рН < 4 — це показано червоним кольором). У верхній частині екрану показано позначки, які зробив пацієнт протягом дослідження: зеленим позначено час вживання їжі, блакитним — час перебування пацієнта в горизонтальному положенні, помаранчевим — симптоми пацієнта (як бачимо, під час дослідження епізоди печії були поодинокими). Жовті вертикальні смуги на графіку вказують на рефлюкси, зафіксовані імпедансними сенсорами (як кислі, так і некіслі).

Проте аналізувати на одному графіку все дослідження, що триває добу, не завжди зручно. І система дає можливість зменшити часовий діапазон дослідження. На рис. 8 показані ті самі дані пацієнта, але вже не за 24 год, а лише за перші 6 год дослідження. Тут чіткіше

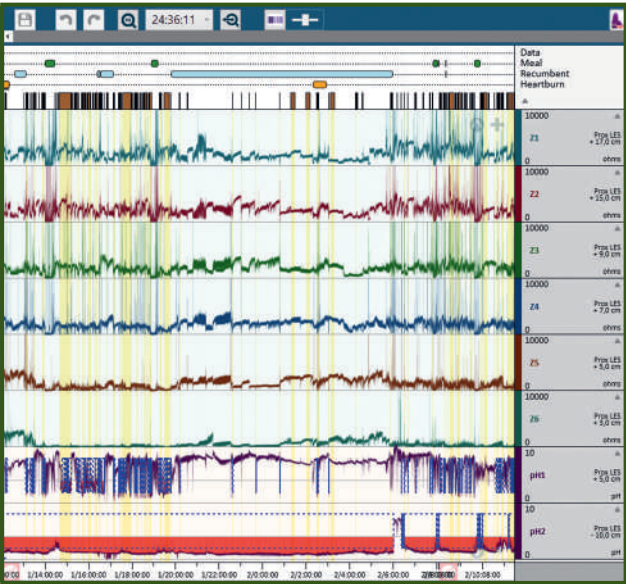


Рисунок 7 — Графік імпеданс-рН-моніторингу за весь час дослідження (власні результати)

можна побачити рефлюкси: як кислі (зі зниженням рН < 4, що позначається червоним кольором), так і некіслі (рН не знижується < 4).

Для кращої візуалізації змін імпедансу і рН можна зменшувати часовий проміжок до мінімуму. На рис. 9 показаний 10-хвилинний проміжок дослідження, при якому відсутні рефлюкси. Як видно, усі криві імпедансу і рН рівні, закиснення стравоходу відсутнє. Блакитна горизонтальна смуга вгорі вказує, що в той момент пацієнт перебував у горизонтальному положенні.

На рис. 10 показані імпеданс-рН-грами за наявності кислих рефлюксів. Чотири жовті вертикальні смуги показують рефлюкси, які ідентифіковані імпедансними датчиками. Вони збігаються з епізодами закиснення стравоходу, що позначають червоні ділянки на графіку рН у стравоході.



Рисунок 9 — Відсутні епізоди рефлюксів у даний проміжок часу (власні результати)

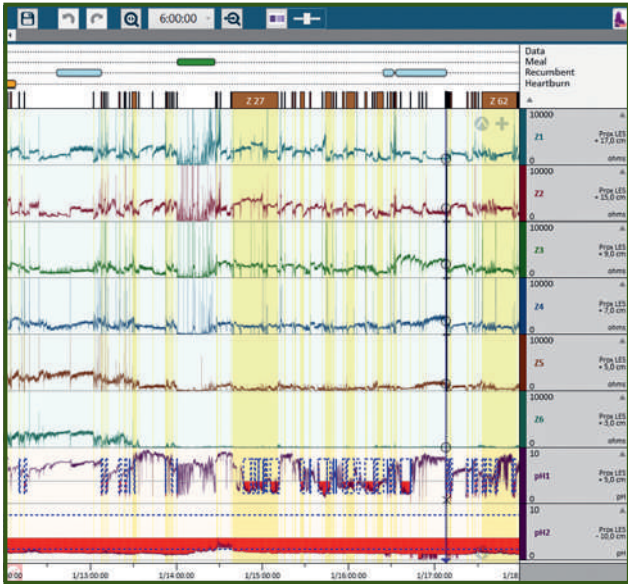


Рисунок 8 — Графік імпеданс-рН-моніторингу за перші 6 годин дослідження (власні результати)

Натомість на рис. 11 показані імпеданс-рН-грами в разі некісліх рефлюксів, які ідентифіковані й позначені 3 жовтими вертикальними лініями при нормальній (незміненій) лінії рН у стравоході.

Система ZepHr® Reflux Monitoring System (Diverstake) дозволяє показати ті самі рефлюкси в іншому візуальному режимі (рис. 12). Як видно, наявні 3 некіслі незначні рефлюкси за відсутності закиснення рН.

На рис. 13 і 14 у різних режимах показаний кислий гастроєзофагеальний рефлюкс. Для кращої візуалізації часовий проміжок зменшений до 2 хв. Великою перевагою такої візуалізації є можливість оцінити висоту рефлюксу (тобто наскільки високо рефлюксат піднімається вгору по стравоходу).

Також хотілося б показати, як виглядають періоди вживання їжі. На рис. 15 наведені дані моніторингу



Рисунок 10 — Імпеданс-рН-грами за наявності кислих рефлюксів (власні результати)

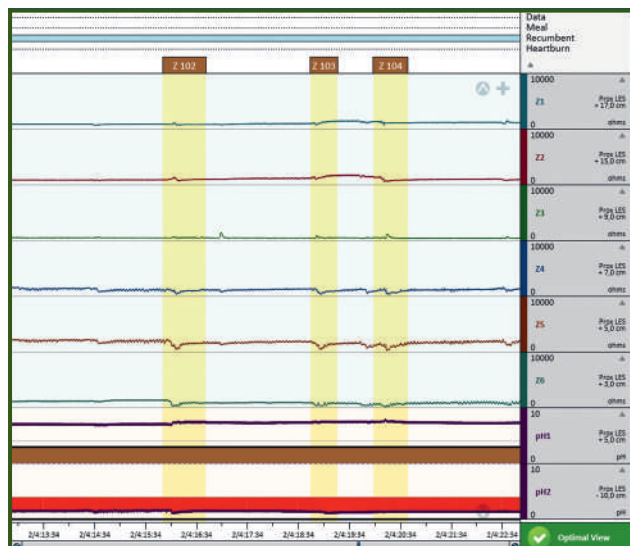


Рисунок 11 — Імпеданс-pH-грами за наявності некіслых рефлюксів (власні результати)

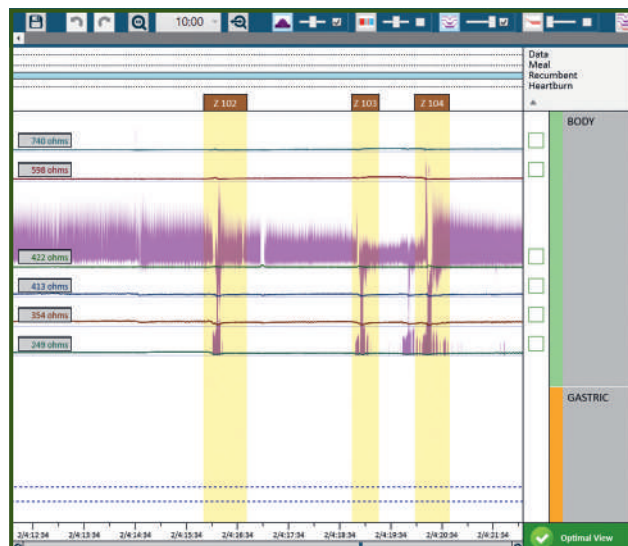


Рисунок 12 — Візуалізація некіслых рефлюксів (власні результати)

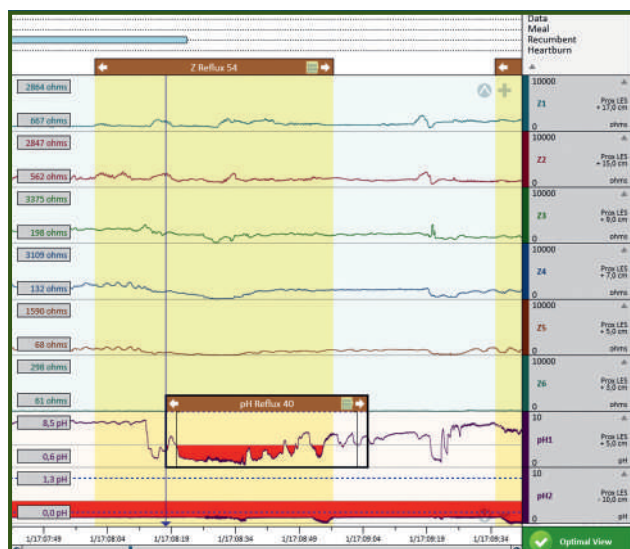


Рисунок 13 — Імпеданс-pH-грами кислого рефлюксу (власні результати)

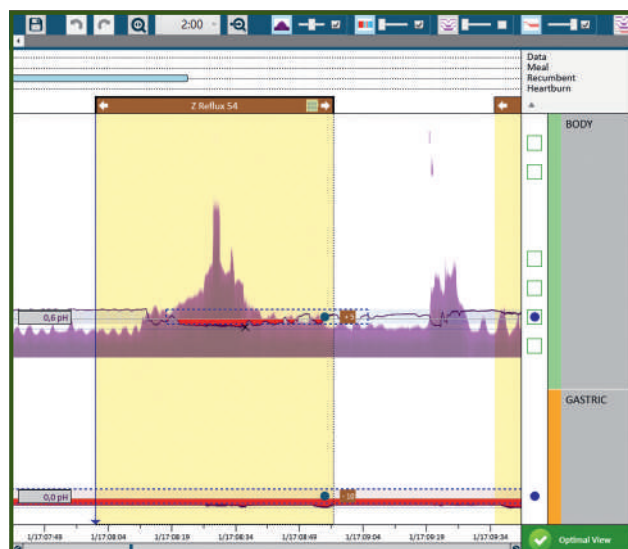


Рисунок 14 — Візуалізація кислого рефлюксу (власні результати)

під час вживання їжі. Зелена смуга вказує на вживання їжі, і проходження їжі добре фіксується імпедансними датчиками. Як вже було сказано вище, часові проміжки прийому їжі виключаються з аналізу системою, епізоди рефлюксу в цей час не фіксуються і не аналізуються — це робиться для того, щоб не було викривлень результатів моніторингу.

На рис. 16 показані числові результати добового моніторингу в нашого пацієнта. Загальний час кислотної експозиції становив 8,4 %, що є вищим від норми (< 4 %) і свідчить про наявність у пацієнта патологічного гастроєзофагеального рефлюксу. Дещо незвичним у цього пацієнта є те, що закислення стравоходу суттєво більше відбувалося у вертикальному положенні (15,5 %) порівняно з горизонтальним положенням (1,5 %).

У пацієнта за час дослідження зафіксовано 163 рефлюкси, що значно більше від норми (< 80), з них 136 кислих і 27 некіслых. Симптоми в пацієнта корелювали з рефлюксами (з 1 кислим і 3 некіслими).

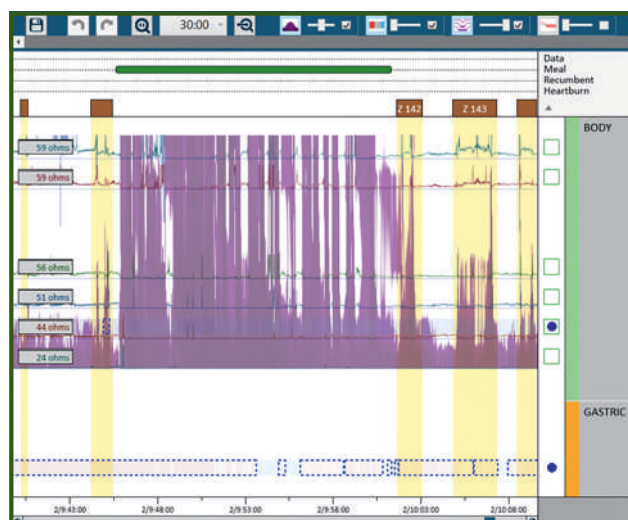


Рисунок 15 — Дані імпеданс-pH-моніторингу під час прийому їжі (власні результати)

Reflux Episode Activity						
	Upright		Recumbent		Total	Total Normal
Acid	112		24		136	
Nonacid	20		7		27	
All Reflux (Conv.)	132		31		163	< 73
All Reflux (Lyon)*	132		31		163	≤ 40
* Pathologic > 80 supportive of diagnosis of GERD; 41-80 is borderline, needs alternate evidence for conclusive diagnosis of GERD						
Acid Exposure						
Distal Body pH: Prox LES+5		Upright		Recumbent		Total
% Exposure Time (Conv.)		Upright Normal		Recumbent Normal		Total Normal
% Exposure Time (Lyon)*		15.5 %	< 6.3 %	1.5 %	< 1.2 %	8.4 %
		15.5 %		1.5 %		8.4 %
						< 4.2 %
						< 4.0 %
Gastric pH: Prox LES-10		Upright		Recumbent		Total
% Exposure Time		Upright Normal		Recumbent Normal		Total Normal
		95.8 %		100.0 %		97.8 %
* Pathologic > 6 %, conclusive for pathologic GERD; 4-6 % is borderline, needs alternate evidence for conclusive diagnosis of GERD						
Composite Score (normalized for 24 hours)						
	Score		Normal			
DeMeester	30.7		< 14.7			
Reflux Episode Activity (Liquid Impedance)						
	Upright		Recumbent		Total	Total Normal
All Reflux (Conv.)	132		31		163	< 73
All Reflux (Lyon)*	132		31		163	≤ 40
* Pathologic > 80 supportive of diagnosis of GERD; 41-80 is borderline, needs alternate evidence for conclusive diagnosis of GERD						
Symptom Correlation to Reflux (Impedance)						
Symptom	Count	Acid Related	Nonacid Related	All Reflux Related	All Reflux SI	All Reflux SAP
Heartburn	4	1	3	4	100.0 %	96.7 %
Mean Nocturnal Baseline Impedance						
	Value		Normal			
MNBI at Z5	2560 ohms		≥ 2292			

Рисунок 16 — Цифровий аналіз даних імпеданс-рН-моніторингу (власні результати)

Композиційна шкала ДеМеестера показала результат 30,7, що суттєво вище від норми (< 14,7), і цей показник також свідчить про патологічний гастроєзофагеальний рефлюкс.

Показник MNBI становив 2560 Ом, що входить у норму. Це вочевидь пов'язано з тим, що в пацієнта рефлюкси все ж таки переважували у вертикальному положенні (тобто не в нічний час).

Підсумовуючи, слід зазначити, що імпеданс-рН-моніторинг є сучасним, інформативним, цікавим методом дослідження, що суттєво покращує ефективність діагностики ГЕРХ. Важливою перевагою методу є візуальність, точність, що робить його певним арбітром у діагностиці ГЕРХ [20]. Особливо корисним цей метод є тоді, коли за клінічними й ендоскопічними даними немає повної впевненості в діагностиці даної патології.

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

Інформація про фінансування. Робота виконується згідно з планом НДР ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів. Степанов Ю.М. — концепція дослідження; Будзак І.Я. — дизайн дослідження, оформлення статті.

Список літератури

1. Baron JH. One-hundred-and-fifty years of measurements of hydrochloric acid in gastric juice. *Br Med J.* 1973 Dec 8;4(5892):600-1. doi: 10.1136/bmj.4.5892.600.

2. Sharma N, Agrawal A, Freeman J, Vela MF, Castell D. An analysis of persistent symptoms in acid-suppressed patients undergoing impedance-pH monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008 May;6(5):521-4. doi: 10.1016/j.cgh.2008.01.006.

3. Rasouli A, Soheilipour M, Raisi M, Rabbani H, Eghbalifard N, Adibi P. Reflux definitions in esophageal multi-channel intraluminal impedance. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2023;16(4):408-414. doi: 10.22037/ghfbb.v16i4.2776.

4. Krause A, Yadlapati R. Reflux Testing: Wireless pH, Impedance-pH, and Mucosal Impedance. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2025;35(3):587-601.
5. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jun;99(6):1037-43. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.04172.x>.
6. Ravi K, DeVault KR, Murray JA, Bouras EP, Francis DL. Inter-observer agreement for multichannel intraluminal impedance-pH testing. *Dis Esophagus*. 2010;23(7):540-544. doi: 10.1111/j.1442-2050.2010.01060.x.
7. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67(7):1351-1362. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314722.
8. Sonoda M, Matsumura T, Dao HV, et al. A prediction model of abnormal acid reflux in gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2024;39(9):1847-1855.
9. Olmos JA, Pandolfino JE, Piskorz MM, et al. Latin American consensus on diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2024;36(3):e14735. doi: 10.1111/jgh.16602.
10. Zhang L, Zhang M, Chen Q, et al. Improved diagnostic yield of symptom association probability involving only cough for gastroesophageal reflux-induced chronic cough. *J Thorac Dis*. 2023;15(4):2277-2287.
11. Wu Y, Guo Z, Zhang C, Zhan Y. Role of the Mean Nocturnal Baseline Impedance in Identifying Evidence Against Pathologic Reflux in Patients With Refractory Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms as Classified by the Lyon Consensus. *J Neurogastroenterol Motil*. 2022 Jan 30;28(1):121-130. doi: 10.5056/jnm20277.
12. Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, et al. The added diagnostic value of postreflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance in refractory reflux disease studied with on-therapy impedance-pH monitoring. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(3):10. doi: 10.1111/nmo.12947.
13. Sun YM, Gao Y, Gao F. Role of Esophageal Mean Nocturnal Baseline Impedance and Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave Index in Discriminating Chinese Patients With Heartburn. *J Neurogastroenterol Motil*. 2019;25(4):515-520. doi: 10.5056/jnm19056.
14. Frazzoni M, Savarino E, de Bortoli N, et al. Analyses of the Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave Index and Nocturnal Baseline Impedance Parameters Increase the Diagnostic Yield of Impedance-pH Monitoring of Patients With Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):40-46. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.026.
15. Lombo-Moreno C, La Rotta D, Pardo-Ortiz M, et al. Diagnostic accuracy of mean nocturnal basal impedance and other complementary tests for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease according to the new Lyon criteria. *Therap Adv Gastroenterol*. 2025;18:17562848251340495. Published 2025 May 22. doi: 10.1177/17562848251340495. eCollection 2025.
16. Patel A, Wang D, Sainani N, Sayuk GS, Gyawali CP. Distal mean nocturnal baseline impedance on pH-impedance monitoring predicts reflux burden and symptomatic outcome in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(8):890-898. doi: 10.1111/apt.13777.
17. Świdnicka-Siergiejko AK, Marek T, Waśko-Czopnik D, et al. Diagnostic and therapeutic management in gastroesophageal reflux disease: consensus of the Polish Society of Gastroenterology. *Pol Arch Intern Med*. 2022;132(2):16196. doi: 10.20452/pamw.16196.
18. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024 Jan 5;73(2):361-371.
19. Pritchett JM, Aslam M, Slaughter JC, Ness RM, Garrett CG, Vaezi MF. Efficacy of esophageal impedance/pH monitoring in patients with refractory gastroesophageal reflux disease, on and off therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jul;7(7):743-8. doi: 10.1016/j.cgh.2009.02.022.
20. Hirano I, Richter JE; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol*. 2007 Mar;102(3):668-85. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00936.x.

Отримано/Received 07.04.2025

Рецензовано/Revised 18.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 27.04.2025

Information about authors

Yurii 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>

Ihor Budzak, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine, Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: igor.budzak@outlook.com; phone: +380 (67) 723-88-68; <https://orcid.org/0000-0001-5370-8414>

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 SI "Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine". All patients signed an informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. Yu.M. Stepanov — concept of research; I.Ya. Budzak — design of research, writing an article.

Yu.M. Stepanov¹, I.Ya. Budzak²

¹ Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine

² Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Intraesophageal impedance-pH-manometry: general positions, clinical significance, clinical case analysis

Abstract. The article describes an innovative method for diagnosing gastroesophageal reflux disease — impedance-pH monitoring. The essence of the method, the equipment for its implementation, and the rules for preparing the patient for the examination are shown. The parameters for evaluating the results are analyzed in detail. The indications for its implementation in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease according to the Lyon Consensus 2.0 are

given. A clinical case of the use of impedance-pH monitoring in a patient with suspected gastroesophageal reflux disease is analyzed in detail. Numerous graphic illustrations of the results of impedance-pH monitoring are shown, and digital monitoring indicators are evaluated.

Keywords: gastroesophageal reflux disease; diagnosis; impedance-pH monitoring

УДК 616.34-072

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.59.2.2025.677>

Степанов Ю.М., Пролом Н.В., Тарабаров С.О., Бабій О.М., Адамська І.М.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Роль високороздільної манометрії в діагностиці патології стравоходу (огляд літератури та власні клінічні спостереження)

Резюме. На сьогодні в клінічній гастроентерології застосовується низка високоточних методів функціональної діагностики стравоходу та шлунка, серед яких особливе місце посідає високороздільна манометрія (HR-манометрія). Цей інноваційний метод дозволяє детально оцінити функціональний стан стравоходу, зокрема координацію м'язових скорочень під час акту ковтання та ефективність роботи нижнього стравохідного сфінктера (НСС). HR-манометрія зарекомендувала себе як надзвичайно ефективний метод для виявлення моторних порушень, таких як ахалазія, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), дифузний езофагоспазм, а також інші функціональні розлади, що можуть спричиняти дисфагію чи порушення транспорту харчової маси. Однією з ключових переваг методу є використання високощільних катетерів, обладнаних численними тисковими сенсорами, розташованими на відстані приблизно 1 см один від одного. Завдяки цьому створюються детальні топографічні карти тиску в стравоході, які в реальному часі відображають характер скорочень м'язів і перистальтичну активність. Така висока просторово-часова роздільна здатність дозволяє виявляти мінімальні порушення моторики, які залишалися поза діагностичними можливостями традиційних методик. Значущим досягненням HR-манометрії є удосконалення діагностики ахалазії, зокрема її диференціація на три підтипи. Така класифікація має безпосереднє клінічне значення, оскільки дозволяє персоналізувати лікування відповідно до підтипу порушення. У разі ГЕРХ HR-манометрія дає змогу точно оцінити функцію НСС і діафрагми, що важливо для виявлення слабкості антирефлюксного бар'єра. Крім того, метод дозволяє діагностувати супутні порушення перистальтики, які знижують здатність стравоходу ефективно очищатися від рефлюксату, що, у свою чергу, поглиблює клінічні прояви захворювання. Отже, HR-манометрія посідає центральне місце серед сучасних діагностичних методів у гастроентерології, забезпечуючи високу точність виявлення моторних порушень стравоходу, а також сприяє оптимізації лікувальних стратегій. Це, у свою чергу, позитивно впливає на якість життя пацієнтів, дозволяючи лікарю приймати обґрунтовані клінічні рішення на основі об'єктивної функціональної оцінки стравоходу.

Ключові слова: високороздільна манометрія (HR-манометрія); захворювання шлунково-кишкового тракту

Вступ

З моменту запровадження методу вимірювання тиску в стравоході відбувалася безперервна еволюція манометричних технологій, що зумовило зростання їх клінічного значення. Стравохідна манометрія поступово набула статусу важливого інструменту в діагностиці функціональних порушень стравоходу. Найсучаснішою інновацією в цій сфері є манометрія з високою розділь-

ною здатністю (HR-манометрія) — метод, що виник на основі традиційної манометрії та нині вважається золотим стандартом у світі для оцінювання моторики стравоходу [1]. Ключовим уніфікованим підходом до інтерпретації результатів HR-манометрії є Чиказька класифікація, яка на сьогодні має четверту редакцію. Вона дозволяє точно категоризувати порушення моторики, забезпечуючи узгодженість діагнозів у клінічній

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

Для кореспонденції: Пролом Наталія Вікторівна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу мініінвазивних ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: prolom1978@gmail.com; тел.: +380 (67) 284-11-07
For correspondence: Nataliia Prolom, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of Mini-Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Slobozhanskyi ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: prolom1978@gmail.com; phone: +380 (67) 284-11-07

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

практиці. Стандартний протокол HR-манометрії, який спочатку передбачав десять ковтків у положенні лежачи, із часом було розширено. Сучасні дослідження включають ковтання у вертикальному положенні, провокаційні маневри, такі як багаторазове швидке ковтання, швидке пиття великого об'єму рідини, а також стандартизоване тестування з їжею. Крім того, поєднання HR-манометрії з імпедансометрією дозволило не лише оцінювати тиск, але й візуалізувати ефективність проходження болюса через стравохід [2]. Важливим досягненням HR-манометрії стало значне покращення у виявленні ахалазії та визначенні її підтипів, що має вирішальне значення для вибору терапії. Також методика дозволила точніше окреслити межі спастичних розладів та амотильності. У контексті гастроєзофагеального рефлюксу HR-манометрія забезпечує детальний аналіз морфології та функції стравохідно-шлункового переходу, а також оцінку перистальтичної активності, що має вагомое патофізіологічне значення для вивчення механізмів рефлюксу та його кліренсу. Крім органічних розладів, HR-манометрія дає можливість розпізнати поведінкові порушення, зокрема надшлункову відрижку та синдром румінації, які часто помилково трактуються як гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) [3].

Отже, HR-манометрія справді здійснила революцію в підходах до оцінки моторної функції стравоходу, значно розширивши як діагностичні, так і терапевтичні можливості клінічної гастроентерології.

Мета: показати роль високороздільної манометрії в дослідженні патології стравоходу.

Визначення HR-манометрії

Високороздільна манометрія є одним із найсучасніших і найінформативніших методів функціональної діагностики моторики шлунково-кишкового тракту. Її поява стала справжнім проривом у гастроентерології, дозволивши значно точніше оцінювати функціональні порушення стравоходу, шлунка і кишечника [4, 5].

Висока точність і просторово-часова роздільність HR-манометрії забезпечує безперервне і детальне вимірювання тиску по всій довжині досліджуваної ділянки шлунково-кишкового тракту завдяки великій кількості датчиків, розміщених на зонді з інтервалом 1 см. Це дозволяє побачити динаміку скорочень у реальному часі з високою роздільністю. Упровадження HR-манометрії призвело до вдосконалення діагностики функціональних розладів; так, метод став ключовим у діагностиці таких патологій, як-от: ахалазія та інші первинні порушення моторики стравоходу, спастичні розлади (дистальний езофагоспазм, гіперконтрактильний стравохід), амотильність стравоходу, дисфункція стравохідно-шлункового переходу, що має значення при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі, синдром румінації та надшлункова відрижка — поведінкові розлади, які раніше складно було диференціювати [6, 7].

HR-манометрія у комплексній оцінці ГЕРХ дозволяє оцінити: анатомо-функціональний стан нижнього стравохідного сфінктера (НСС), перистальтику стравоходу — її порушення можуть знижувати ефективність

кліренсу рефлюксату, наявність гриж стравохідного отвору діафрагми. Ці дані допомагають обґрунтувати необхідність хірургічного втручання чи консервативного лікування. Поєднання HR-манометрії з імпедансом дає змогу не лише бачити тиск, але й відстежувати рух болюса, оцінювати ефективність ковтання і кліренс рефлюксату, що особливо важливо для пацієнтів зі змішаними симптомами [8–10].

Завдяки HR-манометрії можливе поліпшення клінічного ведення пацієнтів, а саме: персоналізація лікування (наприклад, підбір хірургічної тактики при ахалазії залежно від підтипу), уникнення надмірної або невиправданої терапії, моніторинг результатів лікування і корекція терапії на основі об'єктивних даних.

Переваги HR-манометрії в діагностиці патології стравоходу

Упродовж останніх десятиліть відбулося істотне вдосконалення функціональних методів дослідження моторики стравоходу, серед яких особливе місце посідає HR-манометрія. Цей метод є результатом еволюційного розвитку класичної водно-перфузійної або твердотільної манометрії, але завдяки технічному прогресу він значно розширив діагностичні можливості та змінив підходи до оцінки функції стравоходу в клінічній практиці [11, 12].

1. Просторово-часова деталізація вимірювань. HR-манометрія є сучасним методом дослідження моторної функції стравоходу, що значною мірою перевершує традиційні манометричні методики як за точністю, так і за клінічною інформативністю. Вона дає змогу здійснювати поглиблену оцінку тиску і функціональних характеристик стравоходу завдяки щільному розташуванню сенсорів уздовж катетера, що дозволяє отримати детальну просторово-часову картину [13, 14].

2. Стандартизація діагностики завдяки Чиказькій класифікації. Однією з основних переваг HR-манометрії є можливість побудови топографічних кольорових карт тиску, які значно спрощують інтерпретацію отриманих даних. На основі HR-манометрії була розроблена Чиказька класифікація (на сьогодні — версія 4.0), яка забезпечує стандартизований підхід до діагностики моторних розладів стравоходу, включно з диференціацією підтипів ахалазії (гіпермотильні й гіпомотильні стани (ахалазія — типи I, II, III), гіперконтрактильні порушення («стравохід лускунчика»), дистальний езофагоспазм, неефективна або відсутня перистальтика). Кожен із цих станів потребує особливого терапевтичного підходу, тому точна класифікація має вирішальне значення для ведення пацієнтів [15, 16].

3. HR-манометрія також дає змогу більш точно оцінити функціональний стан стравохідно-шлункового переходу, що є особливо важливим у пацієнтів з ГЕРХ. Завдяки високій роздільній здатності можлива детекція навіть незначних змін у функціонуванні НСС та ефективності перистальтичних хвиль, що має істотне патофізіологічне значення. Так, HR-манометрія дозволяє точно оцінити функцію НСС, а саме: базовий тиск у спокої, ступінь розслаблення при ковтанні, наявність транзиторних релаксацій, що сприяють розвитку ГЕРХ.

Це особливо актуально при диференціації між ГЕРХ, функціональною печією та іншими формами дисфагії, а також при плануванні антирефлюксної хірургії.

4. Розширені протоколи та провокаційні тести включають не лише стандартне тестування в положенні лежачи, але й додаткові провокаційні тести — багаторазове швидке ковтання, тест швидкого пиття і ковтання у вертикальному положенні, що дозволяє виявити приховані або межові порушення моторики [17–19]. Так, сучасні дослідження із застосуванням HR-манометрії можуть включати:

- ковтання в положенні сидячи та стоячи;
- багаторазові швидкі ковтки (Multiple Rapid Swallows);
- тест швидкого пиття води (Rapid Drink Challenge);
- тест зі стандартизованим прийомом їжі.

Ці додаткові маневри дозволяють виявити моторні порушення, що не проявляються в базових умовах, і краще відтворюють фізіологічні умови прийому їжі.

5. Додаткове використання імпедансометрії в поєднанні з HR-манометрією забезпечує аналіз транспорту болюса, що є важливим для оцінки ефективності ковтання, виявлення залишкової затримки болюса і дослідження механізмів кліренсу рефлюксату. А чотиривимірна імпедансна манометрія високої роздільної здатності використовує імпеданс для оцінки площі поперечного перерізу просвіту стравоходу і відстеження імпедансу для вимірювання внутрішньоболюсного тиску. Іншими словами, це функціональна карта моторики стравоходу, яка «бачить», як проходить болюс у просторі, часі та в умовах певного тиску, створюючи детальну картину не лише моторики, але й ефективності ковтання. Це особливо важливо в пацієнтів із змішаними симптомами (печія, дисфагія, грудний біль), у яких класичні методи не дають чіткої відповіді [20, 21].

6. Виявлення поведінкових і функціональних розладів. Ще однією важливою перевагою HR-манометрії є її здатність об'єктивізувати поведінкові розлади, зокрема синдром румінації та надшлункову відрижку, які часто імітують рефлюксну хворобу, але потребують іншого підходу до лікування. Ці стани часто неправильно трактуються як ГЕРХ або інші органічні патології, що може призводити до необґрунтованого застосування терапії або хірургічного втручання. HR-манометрія забезпечує об'єктивізацію таких випадків і спрямовує на поведінкову або когнітивну терапію [22, 23].

7. Підвищення ефективності лікування і прогнозування результатів HR-манометрії дає змогу:

- персоналізувати вибір лікування (наприклад, підтип ахалазії визначає ефективність пероральної ендоскопічної міотомії (РОЕМ), дилатації чи міотомії);
- передбачити успішність антирефлюксних операцій;
- оцінити ефективність попереднього втручання (наприклад, фундоплекції або РОЕМ) [24, 25].

Отже, HR-манометрія докорінно змінила підхід до оцінки моторики стравоходу, надавши лікарям інструмент з високою діагностичною здатністю, стандартизованими критеріями інтерпретації та широким спектром клінічного застосування. HR-манометрія не лише під-

вищує ефективність діагностики, але й дозволяє уникати надмірних втручань, забезпечуючи обґрунтований, персоналізований підхід до лікування пацієнтів з різноманітними патологіями стравоходу.

Результати дослідження

У Державній установі «Інститут гастроентерології НАМН України» вперше в Україні впровадили HR-манометрію в поєднанні з імпедансометрією (DI-VERSATEK Healthcare, USA). Інноваційна методика HR-манометрії з імпедансометрією значно підвищує точність діагностики широкого спектра гастроентерологічних захворювань, зокрема ахалазії стравоходу, ГЕРХ, гіпертензивного НСС, склеродермічних уражень стравоходу, а також дифузного езофагоспазму. Серед ключових переваг цього методу слід відзначити високу точність у визначенні моторної функції стравоходу і НСС. Завдяки поєднанню HR-манометрії з імпедансометрією стає можливим одночасне вимірювання внутрішнього тиску і реєстрація руху болюса (рідини або газу) по стравоходу. Така інтегрована оцінка є надзвичайно цінною для аналізу функціонального стану НСС та ефективності перистальтики, що особливо важливо для точної диференційної діагностики ахалазії та інших моторних розладів стравоходу. Цей комплексний підхід дозволяє не лише встановити наявність порушень моторики, але й оцінити їх клінічну значущість шляхом аналізу ефективності транспорту болюса, що має вирішальне значення при виборі тактики лікування.

Етапи виконання HR-манометрії стравоходу [26, 27]. HR-манометрія є стандартизованим інструментальним методом для оцінки моторної функції стравоходу, що поєднує високу просторову й часову роздільну здатність. Проведення дослідження потребує суворого дотримання протоколу, який включає кілька ключових етапів:

1. Підготовка пацієнта перед дослідженням. Перед початком дослідження пацієнта інформують про мету, характер і безпечність процедури. Пояснення проводиться в доступній формі з отриманням інформованої згоди. Пацієнт повинен утримуватися від прийому їжі та рідини протягом щонайменше 6 годин до процедури. У разі застосування медикаментів, що можуть впливати на моторику стравоходу (наприклад, блокаторів кальцієвих каналів, антагоністів ацетилхоліну, прокінетиків), рекомендовано попередньо узгодити з лікарем необхідність їх тимчасової відміни.

2. Уведення катетера і позиціонування. HR-манометрія виконується з використанням катетера, оснащеного численними сенсорами тиску, розташованими з інтервалом приблизно 1 см. Катетер вводять через ніс у стравохід після попередньої місцевої анестезії слизової оболонки носа і глотки (за потреби). Катетер просувають до шлунка, щоб найдистальніші сенсори розташовувалися нижче за рівень НСС, що дозволяє візуалізувати всю анатомічно-функціональну зону стравохідно-шлункового переходу.

3. Стабілізація сигналу. Після встановлення катетера необхідно зачекати кілька хвилин для стабілізації показників тиску та адаптації пацієнта. У цей час

перевіряється коректність реєстрації сигналів і якість калібрування обладнання.

4. Виконання стандартного манометричного протоколу. Базовий протокол HR-манометрії включає 10 ковтків 5 мл води з інтервалами близько 30 секунд у положенні лежачи на спині. Під час кожного ковтка реєструються: скоротлива активність тіла стравоходу, розслаблення верхнього і нижнього стравохідних сфінктерів, координація та ефективність перистальтики.

5. Розширене функціональне тестування (опційно). У випадках необхідності додаткової оцінки резервної моторики чи відтворення фізіологічних умов ковтання можуть проводитися такі тести:

- Multiple Rapid Swallows (MRS) — серія з 5 швидких ковтків поспіль, що дозволяє оцінити моторний резерв стравоходу;

- Rapid Drink Challenge — швидке випивання 200 мл води для оцінки реакції стравохідно-шлункового переходу;

- стандартизований тест із твердою їжею — імітація реального прийому їжі;

- ковтки у вертикальному положенні — для оцінки моторики в умовах гравітаційного навантаження.

6. Комбінування з імпедансометрією (HRIM). У разі використання комбінованого катетера, що також реєструє імпеданс, паралельно здійснюється аналіз проходження болюса по стравоходу (рідини, їжі або газу). Це дозволяє оцінити повноту і швидкість кліренсу болюса, наявність затримки або зворотного потоку, співвідношення між моторикою і транспортуванням вмісту.

7. Завершення дослідження. Після завершення всіх тестів катетер повільно видаляється. Пацієнт може повернутися до звичайного режиму харчування, якщо не передбачено інших обмежень.

8. Проведення аналізу та інтерпретація результатів. Отримані дані обробляються за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення, яке генерує кольо-

рові топографічні мапи тиску. Інтерпретація результатів здійснюється відповідно до Чиказької класифікації моторних порушень стравоходу (версія 4.0). Ключовими показниками є: Integrated Relaxation Pressure (IRP) — інтегрований тиск розслаблення — ефективність розслаблення НСС; Distal Contractile Integral (DCI) — сила скоротливої активності; Contractile Front Velocity (CFV) — швидкість проведення перистальтичної хвилі; Latency Time (DL) — латентність моторної відповіді. У разі комбінування дослідження з імпедансометрією додаються показники кліренсу болюса, тривалості проходження, наявності залишків вмісту.

Обробка даних є повністю автоматизованою і включає вплив людського фактора на інтерпретацію результатів і створення протоколу дослідження (рис. 1).

Чітка послідовність дій під час виконання HR-манометрії забезпечує високу точність і відтворюваність результатів. Це дослідження є незамінним при діагностиці ахалазії, гіпер- і гіпомотильних розладів, порушень функції сфінктерів та оцінці ефективності лікування функціональних розладів стравоходу [28, 29].

Для ілюстрації ролі HR-манометрії в діагностиці захворювань стравоходу наводимо випадки з власної практики. На проведення досліджень було отримано інформовану згоду пацієнтів.

Клінічний випадок 1. Пацієнтка Б., 64 роки. Виконання HR-манометрії в умовах ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Пацієнтка Б. 12.10.2024 госпіталізована у відділення хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» з попереднім діагнозом: ахалазія стравоходу І стадії (?). Скарги при госпіталізації на утруднене проходження їжі по стравоходу, дискомфорт за грудиною, втрату ваги до 15 кг. Анамнез життя: вважає себе хворою близько 3 років, коли з'явилися вищезгадані скарги, лікувалася за місцем мешкання — без позитивного ефекту, звернулася в поліклінічне відді-

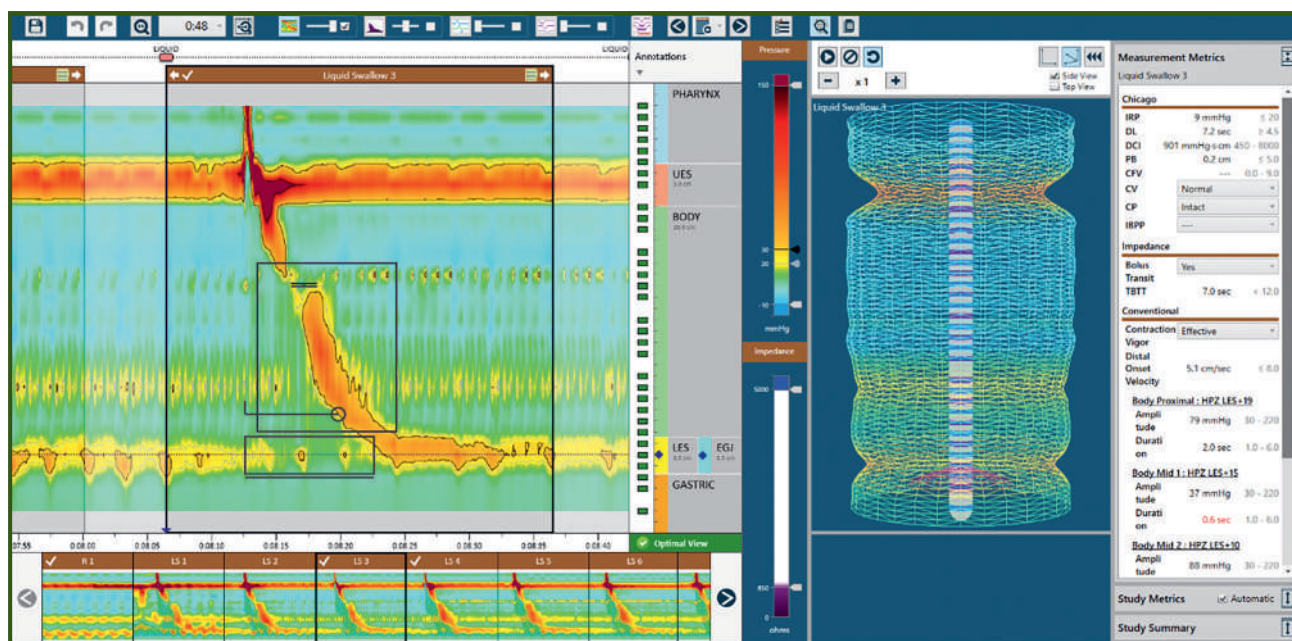


Рисунок 1 — HR-манометрія в пацієнта без патологічних змін (результати власних досліджень)

лення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» для уточнення діагнозу і була обстежена. Об'єктивний стан: без особливостей. Лабораторні дослідження: у межах норми. Результат відеоезофагогастроуденоскопії від 25.10.2024 (система SonoScape UR-500): стравохідно-шлункове з'єднання на 38 см від різців, Z-лінія на 38 см, чітка, хіатус на 39 см. У ретрофлексії — кардіальна складка I ступеня. Палісадні судини визначаються, збігаються із Z-лінією. Слизова стравоходу рожева, у дистальному відділі дещо потовщена. Нижній стравохідний сфінктер: апарат проходить вільно. При ендоскопоскануванні: у нижній третині стравоходу стінка стравоходу не потовщена, з чіткою диференціацією всіх шарів. Слизова до 1,29 мм, м'язовий шар до 1,35 мм. При виконанні еластометрії переважає зелений патерн, що відповідає нормальній щільності. Висновок: гастропатія (антральний відділ) з ознаками помірної атрофії, компресія стравоходу на рівні верхнього стравохідного сфінктера (?). За даними рентгенологічного дослідження стравоходу і шлунка з барієвою сумішшю (апарат OPERA T90) від 25.10.2024 діагностовано: акт ковтання не порушений. Стравохід нерівномірно розширений, у діаметрі від 5,0 до 6,0 см, контури чіткі. Евакуація зі стравоходу через 5–10 с. Шлунок: контури чіткі, пе-

ристальтика збережена по обом кривинам. Евакуація вільна. Евакуація барію зі шлунка збережена. Цибулина дванадцятипалої кишки чітка. Висновок: кардіоспазм.

Після виконання відеоезофагогастроуденоскопії, ендосонографії та рентгенологічного дослідження чітких даних за ахалазію стравоходу не виявлено, тому для уточнення діагнозу пацієнтка була спрямована на HR-манометрію, яка була виконана 28.10.2024 (система Diversatek HRIM-210): медіана IRP — 12 мм рт.ст., DCI < 450 мм рт.ст.·с·см, майже всі ковтання неефективні, що відповідає неефективній моториці стравоходу (рис. 2).

Тільки після виконання HR-манометрії встановлено, що в пацієнтки неефективна перистальтика стравоходу. Пацієнтка спрямована для подальшого лікування в терапевтичне відділення.

Клінічний випадок 2. Пацієнтка Г., 24 роки. Виконання HR-манометрії в умовах ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Пацієнтка Г. 20.08.2024 була обстежена в поліклінічному відділенні ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» з попереднім діагнозом: ахалазія стравоходу II стадії. Скарги при госпіталізації на утруднене проходження їжі по стравоходу, дискомфорт за

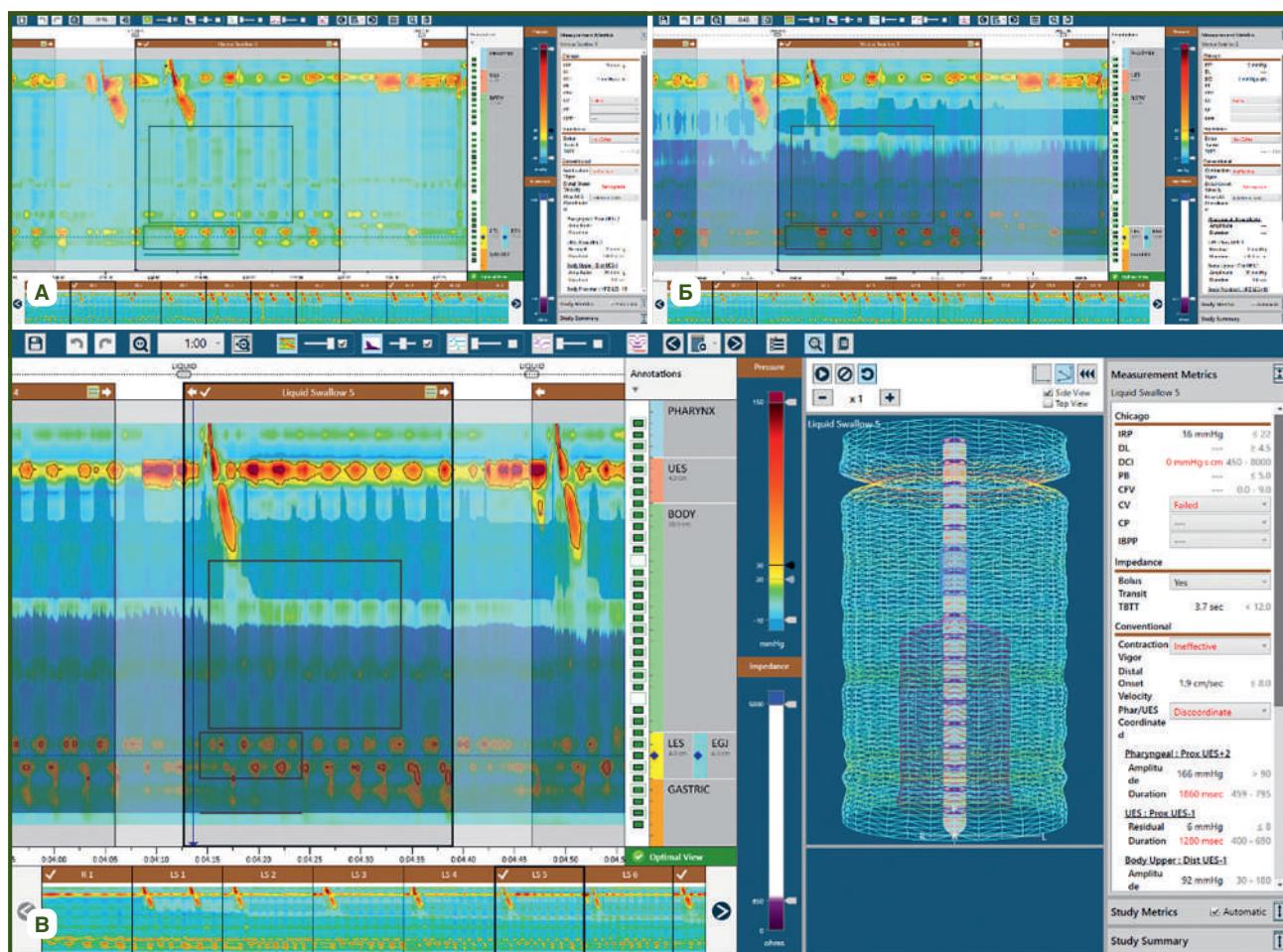


Рисунок 2 — HR-манометрія пацієнтки Б.: А) HR-манометрія; Б) HR-манометрія з імпедансометрією; В) чотиривимірна HR-манометрія з імпедансометрією: зниження тиску в ділянці НСС з неефективною перистальтикою стравоходу; НСС знаходиться на рівні ніжок діафрагми (тип I) (результати власних досліджень)

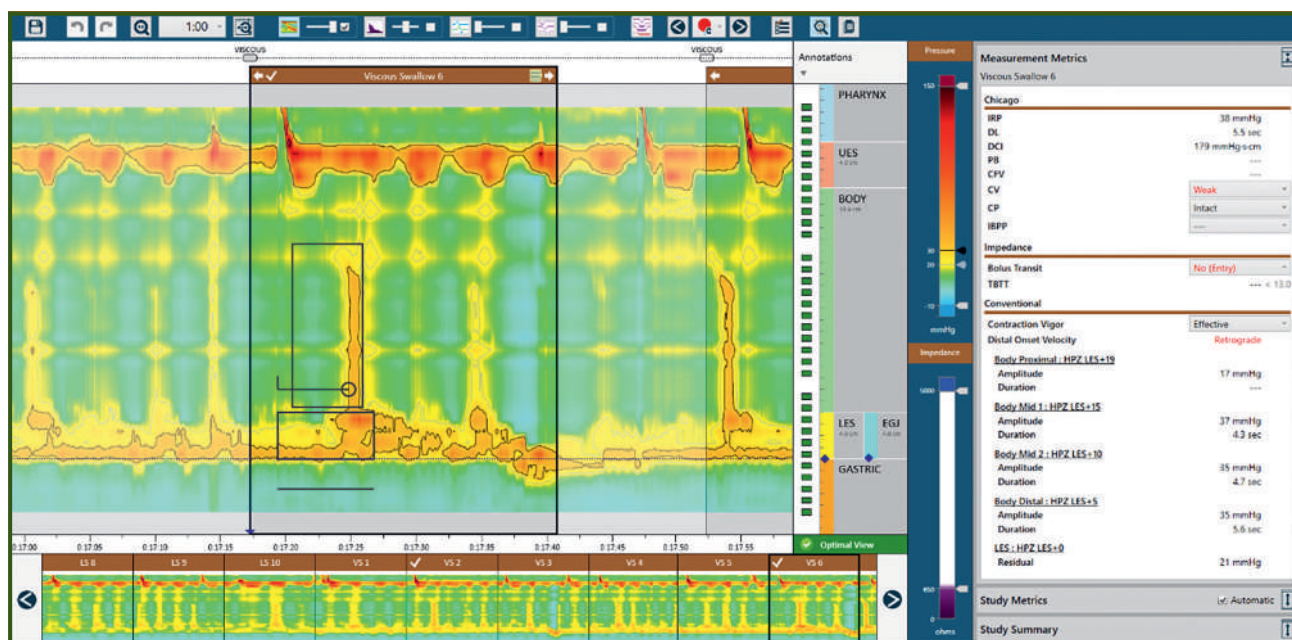


Рисунок 3 — HR-манометрія пацієнтки Г. (результати власних досліджень)

грудиною, втрата ваги до 5 кг. Анамнез життя: вважає себе хворою близько двох років, коли з'явилися вищезгадані скарги, лікувалася за місцем мешкання — без позитивного ефекту, звернулася в поліклінічне відділення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» для уточнення діагнозу. Об'єктивний стан без особливостей. У лабораторних дослідженнях — у межах норми. Результат відеоезофагогастроуденоскопії від 25.08.2024 (система SonoScape UR-500): стравохід дещо розширений, містить помірну кількість прозорої рідини та слини, стравохідно-шлункове з'єднання на 40 см від різців, Z-лінія на 39 см, чітка, хіатус на 40 см. CLE — немає. Нижній стравохідний сфінктер змикається щільно, визначається синдром провалу (в ретрофлексії — кардіальна складка I ступеня). Палісадні судини визначаються, збігаються із Z-лінією. Слизова стравоходу рожева, у дистальному відділі дещо потовщена. Висновок: ахалазія кардії II ст. При ендоскопічному скануванні: у нижній третині стравоходу стінка стравоходу не потовщена, з чіткою диференціацією всіх шарів. Слизова до 1,26 мм, м'язовий шар до 1,31 мм. При виконанні еластометрії переважає зелений патерн, що відповідає нормальній щільності. Висновок: ознаки ахалазії кардії, еритематозної гастропатії, еритематозної дуоденопатії. За даними рентгенологічного дослідження стравоходу і шлунка із барієвою сумішшю (апарат OPERA T90) від 20.08.2024 діагностовано: ковтання не порушено, стравохід у діаметрі від 2,7 до 3,2 см, кардія звужена, евакуація повільна, контури чіткі. Через 10 хв — залишки барію у стравоході. Шлунок: контури чіткі, перистальтика збережена за обома кривинами. Цибулина дванадцятипалої кишки чітка. Евакуація барію зі шлунка збережена. Висновок: ахалазія кардії, II стадія.

Для уточнення діагнозу, а саме типу ахалазії кардії, пацієнтка була спрямована на HR-манометрію, яка була виконана 27.08.2024 (система Diversatek HRIM-210): ме-

діана IRP 30 мм рт.ст., DCI < 450 рт.ст.·с·см і значні порушення пасажу, що відповідає ахалазії II типу (рис. 3).

Тільки після виконання HR-манометрії встановлено, що в пацієнтки ахалазія стравоходу II типу без фіброзу НСС. Пацієнтка спрямована для подальшого лікування в хірургічне відділення.

Обговорення

З моменту впровадження методів вимірювання внутрішнього тиску в стравоході відзначається постійне удосконалення манометричних технологій, що поступово закріпили за езофагеальною манометрією статус важливого інструменту в оцінці моторної функції стравоходу. Сьогодні однією з найважливіших інновацій у цій галузі є HR-манометрія, яка суттєво розширила можливості традиційної діагностики [7].

Численні дослідження і клінічні спостереження підтвердили, що HR-манометрія забезпечує значно вищу діагностичну точність при виявленні моторних порушень стравоходу, зокрема ахалазії, порівняно з класичною манометрією чи рентгенологічним дослідженням з барієвою суспензією. Це зумовлено технічними особливостями методу: HR-манометрія використовує катетери з великою кількістю сенсорів (до 36–40), розміщених на відстані 1 см один від одного, що дає змогу отримати безперервну просторову картину розподілу тиску по всій довжині стравоходу і стравохідно-шлункового переходу [12]. На відміну від класичної манометрії, яка мала обмежену кількість датчиків тиску, HR-манометрія дозволяє високоточно виявляти регіонарних аномалій моторики й детальне дослідження перистальтичної активності стравоходу. Це особливо важливо при виявленні гіпермотильних, гіпомотильних і спастичних порушень, які раніше могли залишатися поза увагою або діагностуватися із затримкою [31]. Ключовою перевагою HR-манометрії є її здатність об'єктивно, кількісно оцінювати функцію НСС. Зокре-

ма, порушення розслаблення НСС є основною патофізіологічною ознакою ахалазії, і саме HR-манометрія дозволяє точно вимірювати інтегрований тиск розслаблення. У той час як традиційні методи, такі як рентгенографія з контрастом або класична манометрія, могли лише непрямо оцінити ефективність відкриття НСС, HR-манометрія забезпечує кількісні параметри в режимі реального часу, що значно підвищує чутливість і специфічність діагностики.

Більше того, HR-манометрія лягла в основу сучасної Чиказької класифікації моторних порушень стравоходу (версія 4.0), яка стала міжнародним стандартом для категоризації таких станів, як ахалазія, гіперконтрактильний стравохід, дистальний езофагоспазм та інші порушення моторики [10, 32].

Тому HR-манометрія не лише оптимізує діагностичний процес, але й створює міцну основу для персоналізованого підходу до лікування, обґрунтовуючи вибір терапевтичної стратегії (ендоскопічної, хірургічної чи медикаментозної) відповідно до підтипу виявленого порушення.

HR-манометрія є єдиним методом, який не лише підтверджує наявність ахалазії, але й дозволяє диференціювати її на три клінічно значущі підтипи, що має вирішальне значення для вибору терапевтичної тактики. Згідно з даними дослідження Pandolfino та співавт. (2008), HR-манометрія продемонструвала високу чутливість і специфічність у виявленні ахалазії та визначенні її підтипів, а також у розмежуванні з іншими порушеннями моторики стравоходу, які можуть мати схожі клінічні прояви [33]. Сучасна Чиказька класифікація на основі HR-манометрії визначає: тип I ахалазії — класична форма з відсутністю перистальтики і підвищеним інтегрованим тиском розслаблення, тип II — з відсутністю перистальтики, але наявністю панезофагеального тиску, тип III — спастична ахалазія з дистальними передчасними скороченнями. Така диференціація є критично важливою, оскільки ефективність лікування (ендоскопічна дилатація, РОЕМ, хірургічна гелотомія) відрізняється залежно від підтипу. Зокрема, тип II асоціюється з найкращими клінічними результатами після лікування, тоді як тип III є найбільш рефрактерним до традиційних методів терапії [30, 31].

Отже, HR-манометрія є не лише діагностичним стандартом для ахалазії, але й універсальним інструментом для виявлення, класифікації та моніторингу широкого спектра порушень моторики стравоходу. Її застосування забезпечує персоналізований підхід до лікування, мінімізує ризик помилкових або надмірних втручань і сприяє кращому прогнозу для пацієнтів [6].

Висновки

HR-манометрія є одним з найсучасніших і найінформативніших методів оцінки моторної функції стравоходу. Завдяки високій щільності сенсорів і просто-рвово-часовій точності цей метод дає змогу отримати детальну інформацію про координацію скорочень м'язового шару стравоходу під час акту ковтання. HR-манометрія є незамінною у виявленні й диференціації патологічних змін моторики стравоходу, які лежать в

основі таких захворювань, як ахалазія, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, дифузний езофагоспазм, склеродермія стравоходу, а також інші форми дисфункції перистальтики. Особливу цінність метод має в комбінації з імпедансометрією, яка дозволяє оцінити не лише параметри тиску, але й фактичний транспорт болюса (рідини чи повітря) по стравоходу. Такий комплексний підхід забезпечує на сьогодні найбільш повну і точну функціональну оцінку стану стравоходу як єдиного анатомо-фізіологічного органа, що, у свою чергу, сприяє раціональному вибору індивідуалізованої тактики лікування.

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

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

Внесок авторів. Степанов Ю.М. — концепція дослідження; Пролом Н.В., Бабій О.М. — дизайн дослідження, оформлення статті; Тарабаров С.О., Адамська І.М. — виконання досліджень.

Список літератури

1. Pannala R, Krishnan K, Watson RR, et al. Devices for esophageal function testing. *VideoGIE*. 2021;7(1):1-20. doi: 10.1016/j.vgie.2021.08.012.
2. Gyawali CP, Penagini R. Clinical usefulness of esophageal high resolution manometry and adjunctive tests: An update. *Dig Liver Dis*. 2021;53(11):1373-1380. doi: 10.1016/j.dld.2021.04.007.
3. Krause AJ, Carlson DA. Dysphagia: Novel and Emerging Diagnostic Modalities. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50(4):769-790. doi: 10.1016/j.gtc.2021.07.003.
4. Vaezi MF, Pandolfino JE, Yadlapati RH, et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Achalasia. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(9):1393-1411. doi: 10.14309/ajg.0000000000000731.
5. Bredenoord AJ, Babaei A, Carlson D, et al. Esophago-gastric junction outflow obstruction. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(9):e14193. doi: 10.1111/nmo.14193.
6. Goudie E, Kou W, Pandolfino JE, et al. Four-Dimensional Impedance Manometry in Esophageal Motility Disorders. *Am J Gastroenterol*. 2025;120(5):1019-1026. doi: 10.14309/ajg.0000000000003151.
7. Duy L, Clayton S, Morimoto N, et al. Beyond visualizing the bird beak: esophagram, timed barium esophagram and manometry in achalasia and its 3 subtypes. *Abdom Radiol (NY)*. 2024. doi: 10.1007/s00261-024-04554-8.
8. Ikebuchi Y, Sato H, Ikeda H, et al. Clinical characteristics of absent contractility and ineffective esophageal motility: a multicenter study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023;38(11):1926-1933. doi: 10.1111/jgh.16268.
9. Savarino E, Bhatia S, Roman S, et al. Achalasia. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):28. doi: 10.1038/s41572-022-00356-8.
10. Yadlapati R, Kahrilas PJ, Fox MR, et al. Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0[®]. *Neurogastroenterology and motility*. 2021;33(1):e14058. <https://doi.org/10.1111/nmo.14058>.

11. Rohof WOA, Bredenoord AJ. Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders: Lessons Learned. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(8):37. doi: 10.1007/s11894-017-0576-7.
12. Low EXS, Wang YP, Ye YC, et al. Comparison between Chicago Classification Versions 3.0 and 4.0 and Their Impact on Manometric Diagnoses in Esophageal High-Resolution Manometry Cases. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(3):263. doi: 10.3390/diagnostics14030263.
13. Jung KW. [Chicago Classification ver. 4.0: Diagnosis of Achalasia and Esophagogastric Junction Outflow Obstruction]. *Korean J Gastroenterol.* 2022;79(2):61-65. Korean. doi: 10.4166/kjg.2022.017.
14. Horton A, Jawitz N, Patel A. The Clinical Utility of Provocative Maneuvers at Esophageal High-resolution Manometry (HRM). *J Clin Gastroenterol.* 2021;55(2):95-102. doi: 10.1097/MCG.0000000000001466.
15. Lee TH. [Chicago Classification ver. 4.0: An Overview of Esophageal Motility Disorders on High-resolution Manometry]. *Korean J Gastroenterol.* 2022;79(2):55-60. doi: 10.4166/kjg.2022.015.
16. Fox MR, Sweis R, Yadlapati R, et al. Chicago classification version 4.0[®] technical review: Update on standard high-resolution manometry protocol for the assessment of esophageal motility. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(4):14120. doi: 10.1111/nmo.14120.
17. Sallette M, Lenz J, Mion F, Roman S. From Chicago classification v3.0 to v4.0: Diagnostic changes and clinical implications. *Neurogastroenterol Motil.* 2023;35(1):e14467. doi: 10.1111/nmo.14467.
18. Takahashi K, Sato H, Shimamura Y, et al. Novel scale for evaluating the therapeutic efficacy of per-oral endoscopic myotomy in achalasia. *J Gastroenterol.* 2024;59(8):658-667. doi: 10.1007/s00535-024-02119-6.
19. Rogers BD, Gyawali CP. Enhancing High-Resolution Esophageal Manometry: Use of Ancillary Techniques and Maneuvers. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49(3):411-426. doi: 10.1016/j.gtc.2020.04.001.
20. Basnayake C, Jandee S, Geeraerts A, et al. Evaluating the impact of position, volume, and consistency on high-resolution esophageal manometry outcomes. *Neurogastroenterol Motil.* 2023;35(7):e14593. doi: 10.1111/nmo.14593.
21. Stadnicki A, Kurek J, Klimacka-Nawrot E, Stadnicka A, Rerych K. Identification of Sliding Hiatus Hernia by High-Resolution Manometry and Upper Gastrointestinal Endoscopy in Patients with Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *J Clin Med.* 2022;11:6906. <https://doi.org/10.3390/jcm11236906>.
22. Yang W, Huang Y, He L, et al. Utilizing Esophageal Motility Tests in Diagnosing and Evaluating Gastroesophageal Reflux Disease. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(14):1467. doi: 10.3390/diagnostics14141467.
23. Yadlapati R, Pandolfino JE. High-resolution manometry from the surgical point of view: Response to letter to the editor. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(6):e14142. doi: 10.1111/nmo.14142.
24. Layne SJ, Lorsch ZS, Patel A. Novel Diagnostic Techniques in the Evaluation of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Dig Dis Sci.* 2023;68(6):2226-2236. doi: 10.1007/s10620-023-07901-9.
25. Zhuang QJ, Tan ND, Zhang MY, et al. Ineffective esophageal motility in Chicago Classification version 4.0 better predicts abnormal acid exposure. *Esophagus.* 2022;19(1):197-203. doi: 10.1007/s10388-021-00867-5.
26. Pesce M, Pagliaro M, Sarnelli G, Sweis R. Modern Achalasia: Diagnosis, Classification, and Treatment. *J Neurogastroenterol Motil.* 2023;29(4):419-427. doi: 10.5056/jnm23125.
27. Tolone S, Savarino E, Zaninotto G, et al. High-resolution manometry is superior to endoscopy and radiology in assessing and grading sliding hiatal hernia: A comparison with surgical in vivo evaluation. *United European Gastroenterology Journal.* 2018;6(7):981-989. <https://doi.org/10.1177/2050640618769160>.
28. Santana AV, Herbella FAM, Domene, CE et al. High-resolution 3-dimensional tomography may be a useful tool for understanding the anatomy of hiatal hernias and surgical planning of patients eligible for laparoscopic or robotic antireflux surgery. *Surg Endosc.* 2023. <https://doi.org/10.1007/s00464-023-10599-5>
29. Tolone S, Savarino E, de Bortoli N, et al. Esophagogastric junction morphology assessment by high resolution manometry in obese patients candidate to bariatric surgery. *Int J Surg.* 2016;28(1):109-13. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.12.047.
30. Rengarajan A, Gyawali CP. High-resolution Manometry can Characterize Esophagogastric Junction Morphology and Predict Esophageal Reflux Burden. *J Clin Gastroenterol.* 2020;54(1):22-27. doi: 10.1097/MCG.0000000000001205.
31. Fox M, Bredenoord AJ. High-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut.* 2008;57(3):405-423. DOI: 10.1136/gut.2007.126128.
32. Quader F, Rogers B, Sievers T, et al. Contraction Reserve With Ineffective Esophageal Motility on Esophageal High-Resolution Manometry is Associated With Lower Acid Exposure Times Compared With Absent Contraction Reserve. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(12):1981-1988. doi: 10.14309/ajg.0000000000000811.
33. Pandolfino JE, Gawron AJ. High-resolution manometry: indications and clinical applications. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(1):27-37. DOI: 10.1016/j.gtc.2012.11.

Отримано/Received 08.04.2025

Рецензовано/Revised 19.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 28.04.2025

Information about authors

Yurii 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>

Natalia 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>

Serhii O. 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>

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>

Iryna Adamska, Anesthesiologist, Senior Researcher, Department of Mini-Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: irina.doc.53@gmail.com; phone: +380 (96) 611-62-35; <https://orcid.org/0000-0001-5170-1411>

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

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

Authors' contribution. Yu.M. Stepanov — concept of research; Prolom N.V., Babii O.M. — design of research, writing an article; Tarabarov S.O., Adamska I.M. — performing examinations.

Yu.M. Stepanov, N.V. Prolom, S.O. Tarabarov, O.M. Babii, I.M. Adamska
Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine

The role of high-resolution manometry in the diagnosis of esophageal disorders (literature review and personal clinical observations)

Abstract. At present, clinical gastroenterology utilizes a number of high-precision methods for functional diagnosis of the esophagus and stomach, among which high-resolution manometry (HRM) holds a prominent place. This innovative technique enables a detailed assessment of esophageal function, particularly the coordination of muscular contractions during swallowing and the effectiveness of the lower esophageal sphincter. HRM has established itself as an exceptionally effective method for detecting motor disorders such as achalasia, gastroesophageal reflux disease, diffuse esophageal spasm, as well as other functional abnormalities that may cause dysphagia or impair bolus transit. One of the key advantages of this technique is the use of high-density catheters equipped with numerous pressure sensors spaced approximately 1 cm apart. This allows for the creation of detailed topographic maps of pressure in the esophagus, which display real-time muscle contractions and peristaltic activity. The high spatial and temporal resolution of HRM makes it possible to identify even minimal motor abnormalities that previously remained undetected when using conventional diagnostic methods. A significant advancement offered by HRM is the im-

proved diagnosis of achalasia, particularly through its differentiation into three relevant subtypes. This classification has direct clinical implications, as it enables the personalization of treatment strategies based on the specific subtype of disorder. In the context of gastroesophageal reflux disease, HRM allows for precise assessment of the lower esophageal sphincter function and diaphragmatic contribution, which is crucial for detecting weakness of the antireflux barrier. Additionally, the method facilitates the identification of coexisting peristaltic disorders, which may reduce esophageal ability to clear from refluxate effectively, thereby aggravating the clinical presentation of the disease. In summary, high-resolution manometry plays a central role among modern diagnostic tools in gastroenterology, offering high accuracy in identifying esophageal motor dysfunctions and contributing to the optimization of therapeutic strategies. Ultimately, this leads to improved patient outcomes and quality of life, enabling clinicians to make informed decisions based on objective functional assessments of the esophagus.

Keywords: high-resolution manometry; diseases of the gastrointestinal tract

Чуклін С.М.¹, Чуклін С.С.¹, Бариляк Р.В.²

¹ Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

² Львівська обласна клінічна лікарня, м. Львів, Україна

Внутрішньоклітинний кальцій у підшлунковій залозі. Частина 1. Роль у фізіологічній регуляції

Резюме. Актуальність. Підшлункова залоза є унікальним органом, що поєднує екзокринну та ендокринну функції, а внутрішньоклітинний Ca^{2+} є центральним вторинним месенджером, який координує ці процеси. У нормальних фізіологічних умовах Ca^{2+} регулює секрецію травних ферментів ацинарними клітинами, секрецію бікарбонату протоковими клітинами, а також активність зірчастих і імунних клітин, що підтримують тканинний гомеостаз. Проте кальцієва сигналізація в клітинах підшлункової залози ще залишається недостатньо дослідженою, особливо у контексті її складної міжклітинної взаємодії. Уточнення цих механізмів є важливим для глибшого розуміння регуляції секреції, енергозабезпечення клітин, антиоксидантного захисту та адаптації до фізіологічного стресу. **Мета:** систематизація сучасних даних щодо механізмів внутрішньоклітинної кальцієвої сигналізації в клітинах ПЗ за фізіологічних умов, а також аналіз ролі Ca^{2+} у функціонуванні ацинарних, протокових, зірчастих та імунних клітин як ключового регулятора секреції, метаболізму та міжклітинної взаємодії. **Матеріали та методи.** Аналізувалися сучасні наукові публікації в базах PubMed, Scopus та Google Scholar, що стосуються кальцієвої сигналізації в ацинарних, протокових, зірчастих та імунних клітинах підшлункової залози. **Результати.** У нормі кальцієві сигнали в ацинарних клітинах ініціюються через активацію рецепторів до ацетилхоліну і холецистокініну, що запускає вивільнення Ca^{2+} з ендоплазматичного ретикулулу через IP_3R і RyR . Ці сигнали мають характер осциляцій і забезпечують контрольований екзоцитоз секреторних гранул. Мітохондрії виконують роль буфера, що утилізує надлишковий Ca^{2+} , одночасно стимулюючи синтез АТФ, необхідного для кальцієвих насосів. Протокові клітини за допомогою кальцієвих каналів (TRPV6 , Orai1) регулюють транспорт іонів і секрецію бікарбонату, що є ключовим для підтримання рН у тонкому кишечнику. Зірчасті клітини реагують на кальцієві сигнали зміною активності та синтезом компонентів позаклітинного матриксу, контролюючи тканинну структуру. Імунні клітини за допомогою P2Y -рецепторів і кальцієвих каналів продукують цитокіни та реагують на метаболічні подразники, зберігаючи імунний контроль у тканинах залози. Результати свідчать про високий ступінь інтеграції кальцієвих сигналів між органами та клітинами, що забезпечує точну координацію функцій підшлункової залози. **Висновки.** Внутрішньоклітинний кальцій є універсальним регулятором функціональної активності клітин підшлункової залози. Скоординована взаємодія кальцієвих каналів, насосів, рецепторів та регуляторних білків забезпечує фізіологічну секрецію, гомеостаз тканин, адаптацію до навантаження та міжклітинну взаємодію. Розуміння цих процесів створює базу для подальших досліджень у галузі панкреатології та потенційної розробки нових терапевтичних стратегій.

Ключові слова: внутрішньоклітинний кальцій; кальцієва сигналізація; підшлункова залоза; ацинарні клітини; протокові клітини

Вступ

Підшлункова залоза (ПЗ) є критично важливим органом, що виконує як екзокринні, так і ендокринні функції, забезпечуючи процеси травлення та регуляцію гомеостазу глюкози. Внутрішньоклітинний кальцій (Ca^{2+}) виступає ключовим вторинним месенджером у фізіологічній регуляції цих процесів [1]. Його роль не обмежується стимуляцією секреції гормонів і ферментів — Ca^{2+} модулює широкий спектр функцій, зокрема внутрішньоклітинну сигналізацію, метаболізм та взаємодію між основними типами клітин ПЗ: ацинарними, протоковими, зірчастими та імунними.

В ацинарних клітинах (АЦК) ПЗ фізіологічне підвищення концентрації цитозольного Ca^{2+} ініціює сигнальний каскад, що завершується злиттям секреторних гранул з апікальною мембраною та екзоцитозом травних ферментів у просвіт ацинуса [2]. Цей процес активується через стимуляцію специфічних рецепторів — ацетилхолінових і холецистокінінових, які підвищують рівень Ca^{2+} у цитоплазмі [3], забезпечуючи скоординовану секрецію в умовах нормального функціонування.

У протокових клітинах ПЗ Ca^{2+} відіграє важливу роль у регуляції секреції бікарбонатів та іонів, необхідних для нейтралізації кислого вмісту, що надходить зі шлунка у дванадцятипалу кишку [4]. Також Ca^{2+} модулює транспорт води та електролітів через вплив на функціонування хлоридних каналів, зокрема CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, регулятор трансмембранної провідності при кістозному фіброзі). Порушення Ca^{2+} -залежної регуляції CFTR здатне спричинити іонний дисбаланс і секреторну недостатність, особливо за умов муковісцидозу [5].

Зірчасті клітини (ЗК), які в нормі перебувають у неактивному стані, відповідають на підвищення внутрішньоклітинного Ca^{2+} активацією, проліферацією та продукцією компонентів позаклітинного матриксу, зокрема колагену. У межах фізіологічної регуляції цей механізм сприяє підтриманню архітекtonіки органа, тоді як надмірна активність ЗК є ключовою ланкою у розвитку фіброзу ПЗ, що характерно для деяких форм хронічного панкреатиту та панкреатичної недостатності [6].

Імунні клітини, зокрема макрофаги та Т-лімфоцити, беруть активну участь у гомеостатичному контролі й імунному нагляді в ПЗ [7]. Внутрішньоклітинний Ca^{2+} у цих клітинах регулює активацію, секрецію цитокінів і хемотаксис. Підвищення рівня Ca^{2+} стимулює продукцію прозапальних медіаторів, що потенційно впливає на функціональну активність клітин ПЗ навіть за фізіологічних умов [2]. Дисбаланс Ca^{2+} в імунних клітинах також може змінювати регуляторні механізми, зокрема в контексті автоімунного панкреатиту [8].

Таким чином, Ca^{2+} виступає універсальним внутрішньоклітинним регулятором, що координує функціональну активність клітинних популяцій ПЗ у нормі. Його участь у сигнальних каскадах ацинарних, протокових, зірчастих та імунних клітин забезпечує інтеграцію фізіологічних процесів на рівні цілого органа. З огляду на це цілеспрямоване вивчення механізмів кальцієвої сигналізації у ПЗ є актуальним як для фундаменталь-

ного розуміння її функції, так і для подальшого аналізу патогенезу таких станів, як гострий панкреатит. У першій частині цього огляду розглянуто сучасні уявлення щодо фізіологічної ролі внутрішньоклітинного Ca^{2+} у ПЗ, тоді як друга частина буде присвячена його участі у патогенезі гострого панкреатиту.

Метою цієї оглядової статті є систематизація сучасних даних щодо механізмів внутрішньоклітинної кальцієвої сигналізації в клітинах ПЗ за фізіологічних умов, а також аналіз ролі Ca^{2+} у функціонуванні ацинарних, протокових, зірчастих та імунних клітин як ключового регулятора секреції, метаболізму та міжклітинної взаємодії.

Матеріали та методи

Для підготовки цього огляду було проаналізовано 155 наукових публікацій, з яких 78 джерел були відібрані для включення в роботу відповідно до критеріїв релевантності. Пошук літератури проводився у базах PubMed, Scopus та Google Scholar за ключовими словами: intracellular calcium and pancreas, calcium signaling in pancreatic acinar cell, calcium channels in pancreas, calcium homeostasis in stellate and immune pancreatic cells. До аналізу включалися переважно оригінальні дослідження та оглядові статті, опубліковані протягом останніх 10 років, а також окремі фундаментальні публікації. Оцінювалися зміни кальцієвої сигналізації в АЦК у нормальних умовах, вплив кальцію на активацію травних ферментів, дисфункцію мітохондрій, розвиток ендоплазматичного стресу та автофагії, а також роль кальцієвих каналів у регуляції кальцієвого гомеостазу ПЗ. При аналізі літератури було виявлено кілька суттєвих обмежень. По-перше, існує дисбаланс у представленості досліджень різних типів клітин ПЗ: більшість даних стосується АЦК, тоді як протокові, зірчасті та імунні клітини вивчені менш ґрунтовно. По-друге, значна частина робіт базується на тваринних або ізольованих клітинних моделях, що обмежує екстраполяцію результатів на людину. Також обмеженням є число досліджень, які інтегрують кальцієву сигналізацію з іншими фізіологічними процесами — метаболізмом, автофагією чи імунною відповіддю.

Фізіологія внутрішньоклітинного кальцію у підшлунковій залозі Ацинарні клітини

Ацинарні клітини ПЗ відповідають за синтез та секрецію травних ферментів, які активуються у дванадцятипалій кишці. Ці клітини мають виражену поляризовану будову та поділяються на апікальну, базальну та мітохондріальну (буферну) зони [9]. Така структурна полярильність визначає специфіку кальцієвої динаміки у різних регіонах клітини [10], що формує регіонарні особливості кальцієвої сигналізації [1]. Основні компоненти кальцієвих сигналів в ацинарних клітинах включають: 1) взаємодію ацетилхоліну (АЦХ), холецистокініну (ХЦК) та бомбезину (ББ) з відповідними рецепторами; 2) формування локальних кальцієвих осциляцій; 3) залучення мітохондрій; 4) участь кальційзалежних білків.

Взаємодія ацетилхоліну, холецистокініну та бомбезину з рецепторами

Ацетилхолін, холецистокінін і бомбезин активують рецепторні механізми, що ініціюють кальційзалежну секрецію ферментів. АЦХ діє через мускаринові М3-рецептори, а ББ — через ВВ-рецептори, асоційовані з Gq-білками [11]. Зв'язування АЦХ або ББ з рецептором активує Gq-білок, який стимулює фосфоліпазу С (ФЛС) [12]. ФЛС каталізує гідроліз фосфатидилінозитол-4,5-бісфосфату (PIP₂ — phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate) з утворенням інозитол-1,4,5-трифосфату (inositol 1,4,5-trisphosphate, IP3) та діацилгліцеролу (diacylglycerol, DAG) [13]. IP3 взаємодіє з рецепторами на ендоплазматичному ретикулумі (ЕР), спричиняючи вивільнення Ca²⁺ у цитозоль, що активує кальційзалежні білки та кінази, залучені до екзоцитозу зимогенних гранул, які містять травні ферменти, зокрема трипсиноген, хімотрипсиноген, ліпазу та амілазу. DAG, у свою чергу, активує протеїнкіназу С, яка додатково посилює секреторну відповідь клітини [1].

У фазі кишкової секреції частково перетравлені білки та жири стимулюють секрецію ХЦК, основною мішенню якого є АЦК. ХЦК діє через ССК1-рецептори (ССК-А), також пов'язані з Gq-білками, на базальних і бічних мембранах АЦК, що запускає утворення IP3 та мобілізацію кальцію з ЕР [12, 14]. Паралельно активується АДФ-рибозилциклаза, яка синтезує циклічну АДФ-рибозу та NAADP (nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate, нікотинат-аденіндинуклеотид-фосфат) — сигнальні молекули, що регулюють ріанодинові рецептори (ryanodine receptor, RyR) та сприяють осциляціям внутрішньоклітинного Ca²⁺ ([Ca²⁺]_i) і секреції зимогенів [12, 14].

Синергічна дія АЦХ і ХЦК зумовлює виражене підвищення [Ca²⁺]_i, посилюючи секрецію травних ферментів [12]. Крім того, АЦХ підвищує чутливість АЦК до дії ХЦК. Осциляції Ca²⁺, зумовлені цими медіаторами, також активують кальційзалежні хлоридні канали TMEM16A/ANO1 (anoctamin-1, аноктамін-1) в апікальній частині клітини, що стимулює секрецію рідини в просвіт ацинуса [15]. Фізіологічна регуляція цих процесів запобігає патологічному накопиченню Ca²⁺ у цитозолі, яке може спричинити передчасну активацію ферментів і ушкодження АЦК.

Формування локальних кальцієвих осциляцій

Локальні кальцієві осциляції відіграють ключову роль у стимуляції екзоцитозу зимогенних гранул, забезпечуючи контрольоване вивільнення вмісту без токсичного перевантаження клітини кальцієм. Такі осциляції, як правило, відбуваються в апікальному полюсі АЦК, де розташовані секреторні гранули. У цій зоні вивільнення Ca²⁺ відбувається через NAADP-чутливі двопорові канали (two-pore channels, TPC) [16, 17]. На мембрані секреторних гранул було ідентифіковано білок-регулятор OCaR1 (organellar Ca²⁺ regulator, органелярний регулятор Ca²⁺), який пригнічує активність каналів TPC1 і TPC2, обмежуючи спонтанне вивільнення Ca²⁺ [17]. У разі генетичного видалення OCaR1 відбувається надмірне вивільнення кальцію з гранул, що реагують

на NAADP, у базальних умовах, а також при стимуляції G-білокспряжених рецепторів (GPCR — G protein-coupled receptors; рецептори, поєднані з G-білками). Завдяки цьому механізму забезпечується авторегуляція, яка запобігає неконтрольованому екзоцитозу та пошкодженню тканин ПЗ [17].

Підтримання кальцієвого гомеостазу в АЦК досягається завдяки взаємодії плазматичної мембрани (ПМ), ЕР та мітохондрій. Плазматична мембрана контролює як надходження, так і екструзію іонів кальцію через потенціалзалежні кальцієві канали (voltage-dependent calcium channels, VDCC), натрій-кальцієві обмінники (sodium-calcium exchanger, NCX), кальцієві насоси PMCA (plasma membrane Ca²⁺-ATPase, Ca²⁺-АТФаза плазматичної мембрани), а також механізм SOCE (store-operated calcium entry; вхід кальцію, керований запасами), що активується при виснаженні кальцієвих запасів ЕР [1].

Потенціалзалежні кальцієві канали відіграють ключову роль у регуляції вхідного потоку Ca²⁺, що необхідний для нормальної фізіології ПЗ. VDCC розташовані переважно на ПМ АЦК і активуються у відповідь на деполяризацію мембрани [1]. Вони беруть участь у процесах секреції, зокрема через регуляцію цитозольного рівня Ca²⁺, необхідного для активації ферментів [14]. Крім того, VDCC функціонують у координації з механочутливими каналами (Piezo1 — Piezo type mechanosensitive ion channel component 1, компонент 1 механочутливого іонного каналу типу Piezo; TRPV4 — transient receptor potential cation channel subfamily V member 4, четвертий член підродино V катіонних каналів перехідного рецепторного потенціалу), забезпечуючи адаптацію клітин до механічного навантаження та змін іонного середовища в АЦК. Їх узгоджена взаємодія з механізмами екструзії Ca²⁺ (PMCA, NCX) запобігає надмірному накопиченню іонів у цитозолі, що є критично важливим для запобігання активації зимогенів усередині клітин [18].

P/Q-тип кальцієвих каналів (CaV2.1 — P/Q voltage-dependent calcium channel, P/Q-тип напругозалежного кальцієвого каналу), що належить до високопорогових (high-voltage activated calcium channels, HVACC, високопорогові кальцієві канали), також беруть участь у регуляції екзокринної функції ПЗ. Вони забезпечують нейрональну модуляцію ацинарної секреції через регуляцію вивільнення нейротрансмітерів (наприклад, норадреналіну або нейропептиду Y) з терміналей, що іннервують АЦК [14, 19].

Т-тип кальцієвих каналів (CaV3.1, CaV3.2), навпаки, має низький поріг активації (low-voltage activated, LVA, низькопорогові кальцієві канали) та регулює кальцієвий гомеостаз, електророзбудливість та секрецію гормонів у ПЗ [20]. Особливо важливу роль відіграє CaV3.2 у модуляції ноцицептивної активності в тканинах ПЗ [21], а CaV3.1 та CaV3.2 забезпечують координацію з іншими кальцієвими каналами, включно з CaV2.1 (P/Q-тип) та CaV1.2 (L-тип), підтримуючи плавний перехід між фазами деполяризації та секреції [20].

У низці досліджень показано, що NCX, локалізований у ПМ АЦК, забезпечує виведення Ca²⁺ із цитозолу [22, 23]. Водночас інші автори вважають, що NCX не відіграє значної ролі в екструзії кальцію, оскільки усу-

нення позаклітинного Na^+ не впливає на швидкість зниження $[\text{Ca}^{2+}]$ після піку стимуляції, і ключову роль у цьому процесі відіграє саме PMCA [24].

PMCA експресується переважно на базолатеральній мембрані АЦК і відповідає за активне виведення Ca^{2+} із цитозолу в позаклітинний простір. Це сприяє підтриманню кальцієвого гомеостазу та захищає клітину від токсичного перевантаження Ca^{2+} , яке може призводити до передчасної активації зимогенів і ушкодження клітини [25]. PMCA формує близько 10^4 -кратний градієнт концентрації Ca^{2+} між цитозолем і позаклітинним середовищем [26]. Разом із SERCA (sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase, Ca^{2+} -АТФаза саркоплазматичного/ендоплазматичного ретикулу) та NCX PMCA забезпечує точне регулювання кальцієвих сигналів, необхідне для екзоцитозу, та запобігає кальцевій токсичності й апоптозу [26].

Система SOCE функціонує у взаємодії з IP3R та RyR і активується при виснаженні запасів Ca^{2+} в ЕР [27]. Основними її компонентами є білки STIM1/STIM2 (stromal interaction molecules, молекули стромальної взаємодії) [27], кальцеві канали Orai1/Orai2/Orai3 (calcium release-activated calcium channel protein; білок кальцієвого каналу, активованого вивільненням кальцію) [28], а також канали родини TRPC (transient receptor potential canonical, канонічні канали перехідного рецепторного потенціалу) [29]. STIM1 і STIM2 розташовані в мембранах ЕР, тоді як Orai та TRPC — на ПМ. Після спороження Ca^{2+} в ЕР STIM1 активується, змінює конформацію та олігомеризується, що дозволяє йому мігрувати до зон контакту між ЕР і ПМ, де він активує Orai1 [30]. Це забезпечує підтримання кальцевих хвиль, необхідних для ефективного екзоцитозу. TRPC-канали (TRPC1, TRPC3, TRPC6) беруть участь у додатковому кальцієвому вході після виснаження ЕР АЦК [31–33] та можуть формувати комплекси з STIM1 та Orai1 [34], підтримуючи внутрішньоклітинний рівень Ca^{2+} , необхідний для активації секреції ферментів. Вони також доповнюють функцію Orai1, забезпечуючи фоновий Ca^{2+} -потік [35].

Orai1, Orai2 та Orai3 — це потенціалнезалежні кальцеві канали, що разом із білками STIM1/STIM2 забезпечують механізм SOCE. Локалізовані на ПМ, вони відіграють ключову роль у надходженні Ca^{2+} у клітину після виснаження його запасів у ЕР [36]. Відкриття Orai1 відбувається після активації STIM1 і необхідне для підтримання секреції [36, 37]. Orai2 має меншу провідність і виконує модуляторну функцію, зменшуючи активність Orai1 в АЦК, тим самим запобігаючи перевантаженню Ca^{2+} [38]. Сигналізація через Orai/STIM тісно пов'язана з вивільненням Ca^{2+} з ЕР через IP3R та RyR [39, 40], що формує ритмічну кальцеву активність.

Ендоплазматичний ретикулум є головним внутрішньоклітинним депо Ca^{2+} , з якого іони вивільняються через IP3R і RyR [41]. SOCE забезпечує поповнення цих запасів шляхом відкриття Orai1 під контролем STIM1 [42].

В АЦК відбувається експресія IP3R-2 та IP3R-3, тоді як IP3R-1 зустрічається рідше [1]. Активація IP3R відбувається при підвищенні рівня IP3 і призводить до швидкого вивільнення Ca^{2+} у цитозоль, формуючи короткотривалі кальцеві сплески, необхідні для ек-

зоцитозу [30]. Крім того, ці сигнали можуть стимулювати механізм CICR (calcium-induced calcium release, кальційзалежне вивільнення кальцію) через активацію RyR, посилюючи загальну амплітуду кальцієвого сигналу [40]. Взаємодія IP3R із SOCE (Orai1-STIM1) забезпечує підтримку кальцієвого гомеостазу при тривалих відповідях на стимуляцію [40]. Після припинення секреції Ca^{2+} видаляється з цитоплазми через узгоджену дію SERCA та PMCA, а також шляхом мітохондріального поглинання Ca^{2+} . SERCA транспортує Ca^{2+} назад в ЕР, підтримуючи приблизно 5000-кратний градієнт між ЕР і цитозолем [43].

RyR розташовані на мембранах ЕР, представлені переважно ізоформами RyR-2 і RyR-3, беруть участь у генерації як локальних, так і глобальних кальцевих хвиль, необхідних для нормальної секреції [1, 29, 30]. Їхня активація також посилює SOCE, що забезпечує злагоджене функціонування внутрішньоклітинної кальцевої системи [40].

STIM1 та STIM2 — це внутрішньоклітинні сенсори кальцію, що відіграють центральну роль у механізмі SOCE [44]. При зниженні рівня Ca^{2+} в ЕР вони переміщуються до ПМ, де активують кальцеві канали Orai1, Orai2 та Orai3, сприяючи пасивному потоку Ca^{2+} у клітину [27]. STIM1 містить домен EF-hand, який зв'язує Ca^{2+} і орієнтований у просвіт ЕР, а також С-кінцевий домен, спрямований у цитозоль [45]. Після виснаження запасів Ca^{2+} STIM1 змінює конформацію, олігомеризується та мігрує до зон контакту ЕР із ПМ, де безпосередньо взаємодіє з Orai1, відкриваючи кальцевий канал [29, 46]. В АЦК STIM1 активує Orai1 у відповідь на зниження кальцію в ЕР, забезпечуючи тривалі кальцеві хвилі, необхідні для екзоцитозу зимогенних гранул [30]. Крім того, STIM1 підсилює IP3R-опосередковане вивільнення кальцію, посилюючи внутрішньоклітинну сигналізацію [40]. STIM2 структурно подібна до STIM1, однак має нижчу афінність до Ca^{2+} , що дозволяє їй реагувати на незначні зміни концентрації іона [47]. STIM2 функціонує як сенсор із низькою чутливістю, який підтримує базальний рівень Ca^{2+} у клітині шляхом довготривалої активації SOCE [47]. Її активація запускається поступовим виснаженням кальцію в ЕР, що забезпечує сталий потік Ca^{2+} через Orai1 і підтримує безперервну секрецію ферментів [48, 49]. Окрім взаємодії з Orai-каналами, STIM2 здатна активувати і TRPC-канали, зокрема TRPC1 та TRPC6 [28], сприяючи додатковому контролю кальцієвого гомеостазу та ефективній відповіді АЦК на тривалу стимуляцію.

Залучення мітохондрій

Мітохондрії АЦК ПЗ відіграють ключову роль у підтриманні кальцієвого балансу та енергозабезпеченні процесів секреції. Однією з їхніх основних функцій є швидке поглинання Ca^{2+} із цитозолу під час кальцевих осциляцій, що запобігає токсичному перевантаженню клітини кальцієм [50]. Водночас кальцій у матриксі мітохондрій виступає потужним сигналом для активації метаболічних процесів, зокрема ферментів циклу трикарбонових кислот (ЦТК), що сприяє посиленому синтезу АТФ, необхідного для енергоємних

процесів екзоцитозу. У нормальних умовах мітохондрії поглинають Ca^{2+} через мітохондріальний кальцієвий уніпорт (mitochondrial calcium uniporter, MCU) [51]. MCU є ключовим білковим комплексом, що транспортує іони кальцію із цитоплазми до матриксу мітохондрій та підтримує оптимальні рівні Ca^{2+} у цитоплазмі, взаємодіючи з ЕР та іншими кальцієвими каналами [50]. Його активність регулюється білками MICU1 і MICU2 (mitochondrial calcium uptake, мітохондріальне захоплення кальцію), які забезпечують селективність транспорту та запобігають надмірному накопиченню кальцію за низьких цитозольних концентрацій [52, 53].

Окрім захисної функції, мітохондрії використовують поглинутий Ca^{2+} як сигнал для стимуляції енергетичного метаболізму [50, 53]. Кальцій активує ключові ферменти ЦТК — піруватдегідрогеназу, ізоцитратдегідрогеназу та α -кетоглутаратдегідрогеназу, що посилює утворення NADH (reduced nicotinamide adenine dinucleotide, відновлений нікотинамідаденіндинуклеотид) і FADH₂ (flavin adenine dinucleotide (reduced form with 2 hydrogens), флавінаденіндинуклеотид (відновлена форма з двома атомами гідрогену)) [50, 53]. Це, у свою чергу, стимулює електронно-транспортний ланцюг, підвищує мембранний потенціал і сприяє синтезу АТФ через АТФ-синтазу.

Оскільки екзоцитоз секреторних гранул є енергоємним процесом, підвищене вироблення АТФ забезпечує ефективну роботу SERCA та PMCA, які підтримують кальцієвий гомеостаз. Крім того, АТФ необхідний для функціонування SNARE-комплексу (soluble NSF attachment receptor, SNARE), що опосередковує злиття секреторних гранул із плазматичною мембраною [54].

Натрій-кальцієвий обмінник у мітохондріях (mitochondrial sodium/calcium/lithium exchanger, NCLX, мітохондріальний натрій/кальцій/літійовий обмінник) — це ключовий білковий транспортер, який здійснює екструзію Ca^{2+} з мітохондріального матриксу в обмін на Na^+ . Цей механізм відіграє вирішальну роль у підтримці кальцієвого гомеостазу, регуляції енергетичного метаболізму та запобіганні надмірному накопиченню Ca^{2+} , що може спричинити мітохондріальну дисфункцію [55]. NCLX складається з кількох трансмембранних доменів, які формують канал для транспорту іонів. Його робота базується на електрохімічному градієнті, за якого вхід Na^+ у мітохондрії сприяє виведенню Ca^{2+} назовні. Цей механізм є критичним для запобігання кальцієвому перевантаженню та забезпечення нормального функціонування мітохондрій [56]. Виведення Ca^{2+} через NCLX допомагає підтримувати оптимальний рівень цього іона, необхідний для активації ферментів ЦТК, що, у свою чергу, впливає на синтез АТФ [57]. Контроль рівня Ca^{2+} у мітохондріях через NCLX також відіграє важливу роль у запобіганні відкриттю перехідної пори мітохондріальної проникності, що може спричинити вивільнення проапоптотичних факторів і запуск апоптозу [58]. Функціонування NCLX тісно пов'язане з діяльністю MCU, який відповідає за надходження Ca^{2+} у мітохондрії. Завдяки цій взаємодії забезпечується баланс між надходженням і виведенням Ca^{2+} , що є необхідним для підтримки стабільного кальцієвого гомеостазу [59].

Участь кальційзалежних білків

Кальційзалежні білки відіграють ключову роль у сприйнятті змін концентрації Ca^{2+} у цитозолі та передають сигнали до різних ефекторних механізмів. Вони беруть участь у регуляції кальцієвих каналів, перекачуванні іонів, контролі мітохондріального кальцієвого транспорту та екзоцитозу секреторних гранул [60].

Одним із найважливіших кальційзалежних білків є кальмодулін — універсальний сенсор змін концентрації Ca^{2+} , який реалізує свої функції через взаємодію з численними ефекторними білками [60]. Після зв'язування Ca^{2+} кальмодулін змінює свою конформацію та взаємодіє з такими мішенями, як кальційзалежні кінази і фосфатази. Одним із ключових ефекторів кальмодуліну є кальцій/кальмодулінзалежна протеїнкіназа II, яка регулює активність Ca^{2+} -АТФаз. Це сприяє поверненню Ca^{2+} до ЕР або його виведенню у позаклітинний простір, забезпечуючи швидке завершення сигналу після екзоцитозу та запобігаючи надлишковому накопиченню кальцію в цитозолі. Кальмодулін також бере участь у мобілізації Ca^{2+} з ЕР через IP3R — механізм, критично важливий для підтримання клітинного гомеостазу [60]. Іншим важливим білком є кальретикулін, локалізований в ЕР. Він регулює внутрішньоклітинні запаси кальцію, виконуючи функцію буфера: зв'язує вільний Ca^{2+} , підтримуючи його концентрацію на фізіологічно безпечному рівні, необхідному для формування контрольованих кальцієвих осциляцій [61]. Подібну роль виконує кальсеквестрин — білок ЕР, здатний накопичувати великі кількості Ca^{2+} при низькому рівні вільного іона [62]. Завдяки цьому клітина має депонований запас кальцію, який може бути швидко мобілізований у разі потреби. Важливу роль у кальцієвому транспорті відіграє також кальбіндин, який забезпечує швидке дифузійне переміщення Ca^{2+} у цитозолі, перешкоджаючи локальному перевантаженню клітини [50]. Це особливо актуально для АЦК, у яких концентрація Ca^{2+} різко підвищується після активації IP3R або ріанодинових каналів. Завдяки дії кальбіндину надлишковий кальцій ефективно спрямовується до органел, відповідальних за його зберігання або видалення, зокрема до мітохондрій і ЕР [50].

Таким чином, кальційзалежні білки координують кальцієві сигнали та активують транспортні механізми в АЦК ПЗ, забезпечуючи точне регулювання секреції травних ферментів. Вони виконують широкий спектр функцій: буферизацію Ca^{2+} , його транспортування між органелами, активацію ферментів і контроль екзоцитозу. Завдяки їхній скоординованій роботі АЦК зберігають високу ефективність секреторної активності, запобігають кальцієвій токсичності та забезпечують стабільне функціонування ПЗ.

Підсумок

Ацинарні клітини ПЗ відіграють ключову роль у секреції травних ферментів, а Ca^{2+} є основним вторинним месенджером, що регулює цей процес. Кальцієві сигнали контролюють екзоцитоз секреторних гранул і активують різні ферментативні механізми.

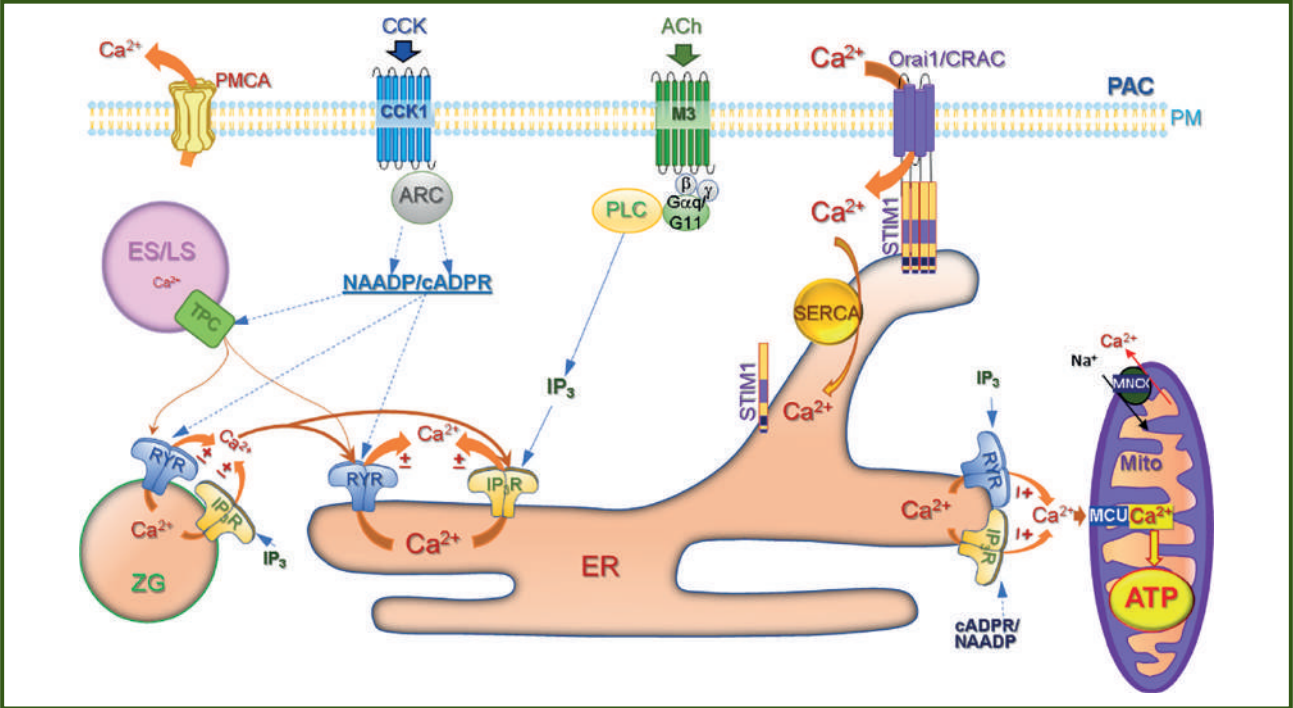


Рисунок 1 — Основні фізіологічні аспекти передачі сигналу Ca^{2+} в ацинарних клітинах підшлункової залози при стимуляції ацетилхоліном і холецистокініном ([63], відкритий доступ)

Кальцієва сигналізація в АЦК розпочинається з активації мембранних рецепторів (наприклад, мускаринових M3 або холецистокінінових CCK) [63] (рис. 1). Ліганд, як-от АЦХ (ACh) або ХЦК (CCK), зв'язується з рецептором, що активує G-білки (Gq). Це призводить до активації ФЛС (PLC), яка каталізує розщеплення PIP_2 на IP_3 і DAG. IP_3 зв'язується з IP_3R на мембрані ЕР (ER), викликаючи вивільнення Ca^{2+} у цитозоль. Це створює локальні кальцієві сигнали («кальцієві іскри» або «кальцієві хвилі»), які поширюються в цитоплазмі АЦК. При досягненні певного порогового рівня Ca^{2+} активується CICR через RyR, що додатково посилює сигнал.

Після завершення кальцієвого сигналу рівень Ca^{2+} у цитозолі необхідно повернути до базового. Це досягається за допомогою: SERCA — повертає Ca^{2+} назад у ЕР; PMCA — виводить Ca^{2+} із клітини через ПМ; NCX — транспортує Ca^{2+} у позаклітинний простір в обмін на Na^+ ; SOCE (Orai1/STIM1) — активується при виснаженні запасів Ca^{2+} у ЕР і сприяє надходженню іона з позаклітинного середовища. Кальцієві хвилі активують SNARE-білки, що забезпечують злиття секреторних гранул із ПМ, сприяючи вивільненню ферментів (амілази, ліпази, протеази). Висока концентрація Ca^{2+} безпосередньо посилює секрецію травних ферментів.

Ацинарні клітини демонструють диференціальну чутливість до стимуляції, що впливає на просторово-часову динаміку кальцієвих сигналів (рис. 2) [64]. При рівномірному збільшенні концентрації нейромедіатора або гормону найчутливіші клітини першими генерують підвищений рівень IP_3 , що ініціює локальне підвищення $[\text{Ca}^{2+}]_i$. Менш чутливі сусідні клітини, які генерують менше IP_3 , можуть залишатися рефрактерними. Проте дифузія IP_3 і Ca^{2+} через щілинні контакти (gap junction,

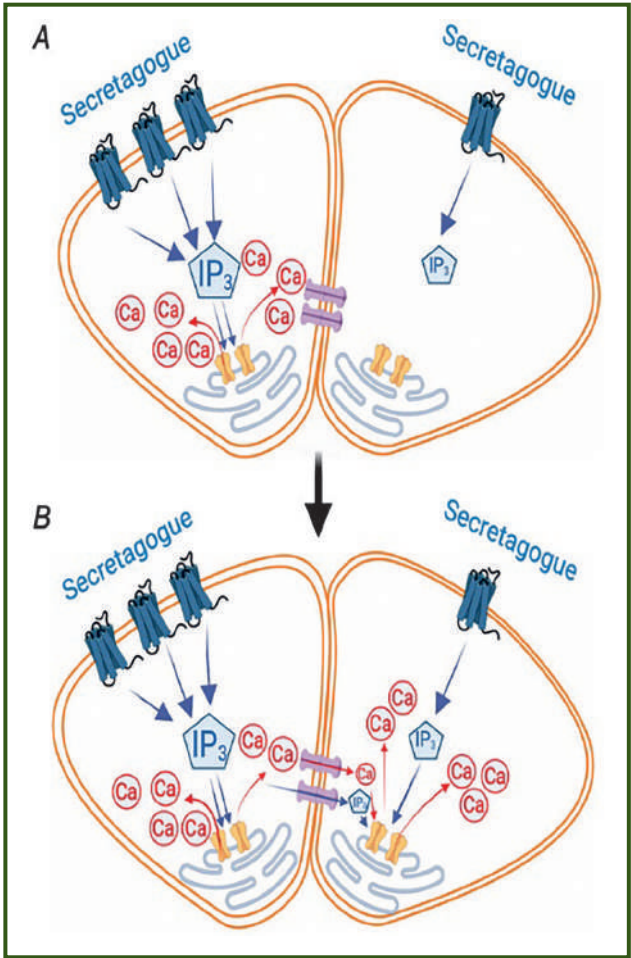


Рисунок 2 — Модель ініціації та очевидного «пайсмейкера» в екзокринних клітинах ([64], відкритий доступ)

GJ) сприяє їх поступовій активації, зумовлюючи фазову затримку кальцієвого сигналу. Взаємодія IP₃ та Ca²⁺ із IP₃R та RyR підвищує рівень Ca²⁺ у сусідніх клітинах, що забезпечує синхронізацію сигналів у межах ацинуса.

Завершення кальцієвого сигналу в клітині-ініціаторі може відбуватися через Ca²⁺-залежну деградацію IP₃, інгібуючий ефект підвищеного [Ca²⁺]_i на канали вивільнення Ca²⁺, виснаження запасів Ca²⁺ в ЕР. Зменшення сигналу в сусідніх клітинах зумовлене припиненням дифузії IP₃ і Ca²⁺ від клітини-ініціатора. Після заповнення депо Ca²⁺ в ЕР можлива реактивація клітини-«кардіостимулятора», що запускає нову хвилю сигналізації.

Ця модель пояснює координацію кальцієвого сигналу при низьких концентраціях стимуляторів секреції, залучаючи більшу частину клітин ацинуса до відповіді. Це забезпечує ефективну стимуляцію секреції рідини та екзоцитозу. Хоча ця модель узгоджується з наявними експериментальними даними, необхідні подальші дослідження для її підтвердження. Зокрема, важливо оцінити вплив комунікації через GJ на просторово-часові закономірності кальцієвої сигналізації та секреції в АЦК.

Кальцієва сигналізація в протокових клітинах

Протокові клітини ПЗ відіграють ключову роль у секреції бікарбонату та регуляції іонного транспорту. Одним із головних регуляторів цього процесу є секретин, який зв'язується зі своїми рецепторами на мембрані клітин, активуючи аденілатциклазу та підвищуючи рівень циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) [65]. Збільшення концентрації цАМФ призводить до активації протеїнкінази А (ПКА), яка фосфорилує білки, що беруть участь у регуляції іонного транспорту, включно з іонними каналами та транспортними білками (рис. 3). Одним із важливих ефектів активації ПКА є стимуляція кальцієвих каналів на ПМ та ЕР, що підвищує рівень внутрішньоклітинного Ca²⁺.

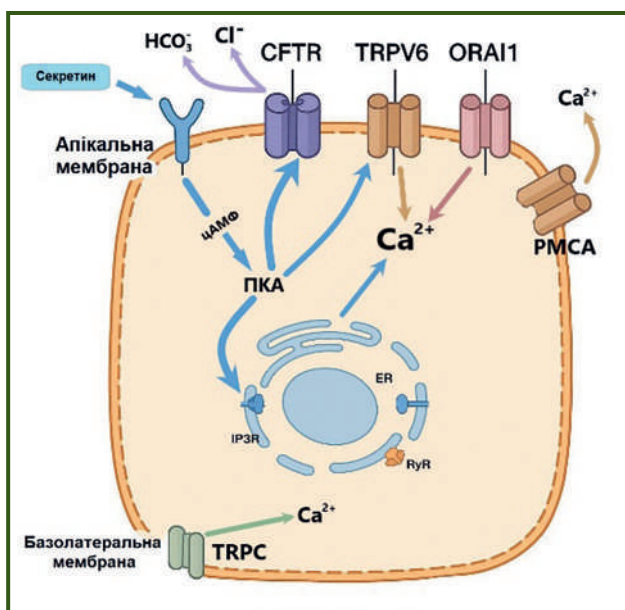


Рисунок 3 — Транспортування Ca²⁺ у протокових клітинах підшлункової залози

Підвищена концентрація Ca²⁺ додатково посилює секрецію бікарбонату через активацію кальційзалежних сигнальних шляхів [66]. Одним із ключових компонентів цього процесу є кальцієві канали TRPV6, які забезпечують селективний транспорт Ca²⁺ через апікальну мембрану протокових клітин [67]. Крім того, активація ПКА сприяє фосфорилуванню та активації CFTR — хлоридного каналу апікальної мембрани [68]. Активованій CFTR сприяє виходу хлорид-іонів у просвіт протоки, створюючи електрохімічний градієнт, необхідний для обміну Cl⁻ на HCO₃⁻ через спеціалізовані обмінники. У цьому процесі важливу роль відіграють Ca²⁺-залежні Cl⁻-канали та Na⁺/HCO₃⁻ котранспортери [69, 70].

Orai1 виявлено переважно на апікальній мембрані протокових клітин, тоді як на базолатеральній його експресія відсутня [71]. Ймовірно, така поляризація забезпечує зворотне захоплення Ca²⁺, який виділяється АЦК під час екзокринної секреції, хоча її функціональне значення ще остаточно не визначене.

Кальцієві сигнали відіграють центральну роль в адаптації протокових клітин до фізіологічних змін. Вони постійно реагують на коливання рівня гормонів, поживних речовин та оксидативний стрес, інтегруючи ці зміни через активацію різних сигнальних шляхів [65]. Зокрема, підвищення внутрішньоклітинного Ca²⁺ може активувати кальційзалежні кінази, які фосфорилують транскрипційні фактори, змінюючи експресію генів, відповідальних за антиоксидантний захист і метаболічну адаптацію. Це дозволяє клітинам гнучко регулювати свою функціональну активність відповідно до фізіологічних потреб та захищатися від шкідливих факторів. Ацинарні клітини також можуть змінювати свій фенотип у відповідь на стресові умови, трансформуючись у протокові або протокоподібні клітини — процес, відомий як ацинарно-протокова метаблазія [72, 73]. Таким чином, взаємодія кальцієвих сигналів з оксидативним стресом та метаболічними процесами забезпечує комплексну регуляцію функцій протокових клітин, дозволяючи їм ефективно адаптуватися до змін у внутрішньому та зовнішньому середовищі.

Кальцієва сигналізація в зірчастих клітинах

Зірчасті клітини ПЗ — це мезенхімальні клітини неендокринної природи, які локалізуються переважно в базальній частині залози та в межах її часточок, становлячи близько 4–7 % від загальної кількості клітин ПЗ [74]. У здоровій ПЗ ЗК перебувають у неактивному (спокійному) стані та здатні генерувати кальцієві сигнали у відповідь на фізіологічні концентрації брадикініну (БК) [75]. Ці клітини відіграють важливу роль у підтриманні нормальної структури та функціонування залози [76].

Кальцієва сигналізація в ЗК регулює синтез і секрецію компонентів позаклітинного матриксу, як-от колаген і фібронектин, що є критично важливим для збереження тканинного гомеостазу [77]. Внутрішньоклітинний рівень Ca²⁺ у цих клітинах контролюється завдяки координованій дії кальцієвих каналів (з-поміж них TRPC1), транспортних білків, іонних насосів, а також механізмів мобілізації Ca²⁺ із внутрішньоклітинних депо, зокрема з ЕР, та механізмів екструзії іонів з клітини [78]. Завдяки цьому ЗК здатні оперативно реагувати

на зовнішні стимули та підтримувати концентрацію кальцію на рівні, необхідному для їхнього нормального функціонування [76].

У фізіологічних умовах кальцієвий гомеостаз у ЗК підтримується на такому рівні, що забезпечує їхній неактивний фенотип та запобігає надмірному синтезу білків матриксу [77]. У стані спокою ці клітини секретують специфічні білки, зокрема нестин, гліальні фібрилярні кислотомісні білки та хвильові білки, які беруть участь у стабілізації тканинного тиску та підтримці мікроструктури фолікулів [77].

Таким чином, Ca^{2+} виступає центральним регулятором функціональної активності ЗК, забезпечуючи баланс між синтезом і деградацією компонентів позаклітинного матриксу та підтримуючи структурну стабільність ПЗ [78].

Імунні клітини та їх кальцієва сигналізація

Кальцієва сигналізація відіграє ключову роль у регуляції функціональної активності імунних клітин ПЗ за фізіологічних умов. Імунофлуоресцентні дослідження живих часточок ПЗ продемонстрували, що основними імунними клітинами цього органа є макрофаги [8]. Дослідження на мишачих моделях показали, що основним тригером підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} у макрофагах є АТФ [8]. Крім нього, кальцієві сигнали можуть також індукувати АЦХ та високі концентрації БК [8]. Фармакологічні дослідження із застосуванням пуринергічних агоністів і антагоністів продемонстрували, що кальцієві сигнали, індуковані АТФ, опосередковуються рецепторами P2Y1 та P2Y13.

Формування кальцієвого сигналу в імунних клітинах відбувається у два етапи:

1. Вивільнення Ca^{2+} із внутрішньоклітинних депо внаслідок генерації IP3 та активації IP3R.
2. Надходження Ca^{2+} із позаклітинного середовища через канали, активація яких залежить від попереднього вивільнення Ca^{2+} (SOCE), що забезпечує підтримку сигналу.

Завдяки цим механізмам імунні клітини здатні швидко адаптуватися до зовнішніх стимулів, беручи участь у підтриманні тканинного гомеостазу та реалізації ефективної імунної відповіді. Таким чином, кальцієва сигналізація є центральним регулятором активності імунних клітин ПЗ, забезпечуючи їхню здатність оперативно реагувати на фізіологічні подразники та підтримувати стабільність тканинного середовища.

Напрямок подальших досліджень

Незважаючи на значний прогрес у вивченні кальцієвої сигналізації в ПЗ, багато ключових питань залишаються відкритими та активно обговорюються в науковій спільноті. Просторово-часова організація кальцієвих сигналів в АЦК, що регулюють секрецію ферментів, є надзвичайно складною. Сучасні дані підтверджують участь ЕР, мітохондрій та специфічних кальцієвих каналів у формуванні як локальних, так і глобальних сигналів, однак механізми їхньої взаємодії досі недостатньо вивчені. Вплив IP3- та ріанодинових рецепторів на ініціацію та поширення кальцієвих хвиль залиша-

ється критично важливим, проте їхній точний внесок у формування сигнальних патернів за фізіологічних умов потребує подальших досліджень.

У протокових клітинах кальцієві сигнали регулюють секрецію іонів і підтримання рН, однак молекулярні механізми цих процесів залишаються не до кінця з'ясованими. Зокрема, взаємодія кальцію з іншими сигнальними шляхами, передусім цАМФ-залежною сигналізацією, додає нових рівнів складності до розуміння механізмів іонного транспорту. Крім того, недостатньо відомо, як кальцієві сигнали адаптуються до змін мікросередовища, що є принципово важливим для збереження клітинного гомеостазу в умовах коливань рівнів гормонів, поживних речовин та оксидативного стресу.

Щодо ЗК, більшість досліджень зосереджена на механізмах їхньої активації при патологічних станах, як-от панкреатит і фіброз. Водночас роль кальцієвих сигналів у підтримці нормального (спокійного) фенотипу залишається малодослідженою. Досі не з'ясовано, яким чином кальцієві сигнали сприяють переходу ЗК із неактивного стану до активованого, а також як ці процеси координуються з іншими сигнальними каскадами, що регулюють фіброз і загальний гомеостаз ПЗ.

Кальцієва сигналізація бере активну участь у регуляції функцій імунних клітин ПЗ, однак деталі її впливу на координацію імунної відповіді за нормальних умов залишаються мало вивченими. Зокрема, важливим є з'ясування механізмів взаємодії кальцієвих сигналів між імунними клітинами та іншими клітинними типами залози — ацинарними, протоковими та зірчастими. Ці міжклітинні сигнальні взаємодії, ймовірно, визначають баланс між запальними та протизапальними реакціями, що робить їх вкрай важливими для розуміння системної регуляції функцій органа.

Загальним стратегічним напрямком досліджень залишається вивчення молекулярної інтеграції кальцієвих сигналів. Зокрема, необхідно з'ясувати, як різні типи кальцієвих каналів, насосів і регуляторних білків координують внутрішньоклітинну сигналізацію в межах конкретних клітинних типів, а також яким чином ці сигнали інтегруються на міжклітинному рівні для забезпечення цілісного функціонування ПЗ. Не менш важливо зіставляти результати, отримані в клітинних культурах і тваринних моделях, із процесами, що відбуваються *in vivo*, оскільки останні мають значно вищий рівень складності.

Таким чином, попри наявні експериментальні дані та запропоновані моделі, питання детальної молекулярної регуляції кальцієвого гомеостазу в ацинарних, протокових, зірчастих та імунних клітинах залишається відкритим. Подальші дослідження в цьому напрямку сприятимуть глибшому розумінню фізіології ПЗ та можуть стати підґрунтям для розробки нових терапевтичних стратегій при захворюваннях, пов'язаних із порушенням кальцієвої сигналізації.

Висновки

Внутрішньоклітинний кальцій є ключовим вторинним месенджером, що забезпечує регуляцію численних фізіологічних процесів у клітинах ПЗ. В АЦК він

бере участь в ініціації екзоцитозу зимогенних гранул, формуючи локальні та глобальні кальцієві хвилі за участю IP3R і RyR, EP та мітохондрій, а також активуючи SNARE-комплекс. У протокових клітинах кальцієві сигнали сприяють секреції бікарбонату та регуляції кислотно-лужного балансу, взаємодіючи з цАМФ-залежними механізмами та залучаючи кальцієві канали TRPV6, Orai1 і транспортери типу CFTR. У ЗК кальцій відіграє критичну роль у підтримці неактивного фенотипу, регулює синтез і секрецію білків позаклітинного матриксу, зберігаючи структурну стабільність тканини. Імунні клітини ПЗ, зокрема макрофаги, реагують на пуринергічні стимули, генеруючи двофазні кальцієві сигнали — вивільнення Ca^{2+} з депо та надходження через SOCE, що забезпечує адаптацію до подразників і реалізацію імунної відповіді. Скоординована робота кальцієвих каналів, насосів, рецепторів і буферних систем забезпечує просторово-часову організацію кальцієвих коливань та їхню відповідність функціональному стану клітин. Водночас багато механізмів залишаються недостатньо з'ясованими — зокрема, роль Ca^{2+} у підтримці базального фенотипу ЗК, механізми його взаємодії з іншими сигнальними шляхами у протокових клітинах, а також молекулярні аспекти кальцієвої регуляції імунної відповіді. Подальші дослідження в цьому напрямку сприятимуть поглибленню розуміння фізіології ПЗ та можуть стати підґрунтям для створення нових терапевтичних стратегій при захворюваннях, пов'язаних із порушенням кальцієвого гомеостазу.

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

Інформація про фінансування. Робота виконана самостійно.

Внесок авторів. Чуклін С.М. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті, загальне редагування; Чуклін С.С. — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті; Бариляк Р.В. — переклад літературних джерел, написання статті. Усі автори прочитали і погодили остаточний варіант тексту.

Список літератури

- Petersen OH, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Gryshchenko O, Peng S. The roles of calcium and ATP in the physiology and pathology of the exocrine pancreas. *Physiol Rev*. 2021 Oct 1;101(4):1691-1744. doi: 10.1152/physrev.00003.2021. Epub 2021 May 5. PMID: 33949875.
- Petersen OH. Watching Living Cells in Action in the Exocrine Pancreas: The Palade Prize Lecture. *Function (Oxf)*. 2022 Dec 8;4(1):zqac061. doi: 10.1093/function/zqac061. eCollection 2023. PMID: 36606242.
- Marolt U, Paradiž Leitgeb E, Pohorec V, et al. Calcium imaging in intact mouse acinar cells in acute pancreas tissue slices. *PLoS One*. 2022 Jun 3;17(6):e0268644. doi: 10.1371/journal.pone.0268644. eCollection 2022. PMID: 35657915.
- Hegyi P, Rakonczay Z Jr. The role of pancreatic ducts in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Pancreatol*. 2015 Jul;15 (4 Suppl):S13-7. doi: 10.1016/j.pan.2015.03.010. Epub 2015 Apr 7. PMID: 25921231.
- Phadke MY, Sellers ZM. Current clinical opinion on CFTR dysfunction and patient risk of pancreatitis: diagnostic and therapeutic considerations. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jun;16(6):499-509. doi: 10.1080/17474124.2022.2084072. Epub 2022 Jun 2. PMID: 35623009.
- Leir SH, Tkachenko S, Paranjpye A, et al. Stellate cells are in utero markers of pancreatic disease in cystic fibrosis. *Mol Med*. 2024 Aug 7;30(1):115. doi: 10.1186/s10020-024-00871-2. PMID: 39112965.
- Aney KJ, Jeong WJ, Vallejo AF, et al. Novel Approach for Pancreas Transcriptomics Reveals the Cellular Landscape in Homeostasis and Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2024 Jun;166(6):1100-1113. doi: 10.1053/j.gastro.2024.01.043. Epub 2024 Feb 6. PMID: 38325760.
- Gryshchenko O, Gerasimenko JV, Petersen OH, Gerasimenko OV. Calcium Signaling in Pancreatic Immune Cells In situ. *Function (Oxf)*. 2020 Oct 13;2(1):zqaa026. doi: 10.1093/function/zqaa026. eCollection 2021. PMID: 35330972.
- Hopson P, Smadi Y, Mehta V, Patel S, Mehta D, Horvath K. Assessment of exocrine pancreatic function in children and adolescents with direct and indirect testing. *Front Pediatr*. 2022 Nov 14;10:908542. doi: 10.3389/fped.2022.908542. eCollection 2022. PMID: 36452348.
- Smith HA, Thillaiappan NB, Rossi AM. IP(3) receptors: An "elementary" journey from structure to signals. *Cell Calcium*. 2023 Jul;113:102761. doi: 10.1016/j.ceca.2023.102761. Epub 2023 May 23. PMID: 37271052.
- Sluga N, Postić S, Sarikas S, Huang YC, Stožer A, Slak Rupnik M. Dual Mode of Action of Acetylcholine on Cytosolic Calcium Oscillations in Pancreatic Beta and Acinar Cells in Situ. *Cells*. 2021 Jun 23;10(7):1580. doi: 10.3390/cells10071580. PMID: 34201461.
- Williams JA. Cholecystokinin (CCK) Regulation of Pancreatic Acinar Cells: Physiological Actions and Signal Transduction Mechanisms. *Compr Physiol*. 2019 Mar 14;9(2):535-564. doi: 10.1002/cphy.c180014. PMID: 30873601.
- Ubeyisinghe S, Wijayarathna D, Kankanamge D, Karunarathne A. Molecular regulation of PLCβ signaling. *Methods Enzymol*. 2023;682:17-52. doi: 10.1016/bs.mie.2023.01.001. Epub 2023 Feb 22. PMID: 36948701.
- Takano T, Yule DI. Neuronal and hormonal control of Ca^{2+} signalling in exocrine glands: insight from in vivo studies. *J Physiol*. 2024 Jul;602(14):3341-3350. doi: 10.1113/JP285461. Epub 2024 Jun 7. PMID: 38847391.
- Han Y, Shewan AM, Thorn P. HCO₃⁻ Transport through Anoctamin/Transmembrane Protein ANO1/TMEM16A in Pancreatic Acinar Cells Regulates Luminal pH. *J Biol Chem*. 2016 Sep 23;291(39):20345-52. doi: 10.1074/jbc.M116.750224. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27510033.
- Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Petersen OH. The role of Ca^{2+} in the pathophysiology of pancreatitis. *J Physiol*. 2014 Jan 15;592(2):269-280. doi: 10.1113/jphysiol.2013.261784. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23897234.
- Tsvilovskyy V, Ottenheim R, Kriebs U, et al. OCaR1 endows exocytic vesicles with autoregulatory competence by preventing uncontrolled Ca^{2+} release, exocytosis, and pancreatic tissue damage. *J Clin Invest*. 2024 Apr 1;134(7):e169428. doi: 10.1172/JCI169428. PMID: 38557489.
- Romac JM, Shahid RA, Swain SM, Vigna SR, Liddle RA. Piezo1 is a mechanically activated ion channel and mediates pressure induced pancreatitis. *Nat Commun*. 2018 Apr 30;9(1):1715. doi: 10.1038/s41467-018-04194-9. PMID: 29712913.
- Scheuer R, Philipp SE, Becker A, et al. Protein Kinase CK2 Controls $\text{Ca}_v2.1$ -Dependent Calcium Currents and Insulin Release

in Pancreatic β -Cells. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 30;21(13):4668. doi: 10.3390/ijms21134668. PMID: 32630015.

20. Barghouth M, Ye Y, Karagiannopoulos A, et al. The T-type calcium channel $\text{Ca}_v3.2$ regulates insulin secretion in the pancreatic β -cell. *Cell Calcium*. 2022 Dec;108:102669. doi: 10.1016/j.ceca.2022.102669. Epub 2022 Oct 31. PMID: 36347081.

21. Nakagawa M, Takahashi K, Nishizawa Y, Ohta T. Involvement of interaction of $\text{Cav}3.2$ and nociceptive TRPA1 in pathological pain transmission. *Biomed Res*. 2024;45(1):45-55. doi: 10.2220/biomedres.45.45. PMID: 38325845.

22. Ono N, Horikoshi J, Izawa T, et al. L-arginine-induced pancreatitis aggravated by inhibiting $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger 1. *J Vet Med Sci*. 2023 Jun 13;85(6):657-666. doi: 10.1292/jvms.22-0569. Epub 2023 May 23. PMID: 37100607.

23. Huai J, Shao Y, Sun X, Jin Y, Wu J, Huang Z. Melatonin ameliorates acute necrotizing pancreatitis by the regulation of cytosolic Ca^{2+} homeostasis. *Pancreatol*. 2012 May-Jun;12(3):257-63. doi: 10.1016/j.pan.2012.02.004. Epub 2012 Feb 15. PMID: 22687382.

24. Liao QS, Du Q, Lou J, Xu JY, Xie R. Roles of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger 1 in digestive system physiology and pathophysiology. *World J Gastroenterol*. 2019 Jan 21;25(3):287-299. doi: 10.3748/wjg.v25.i3.287. PMID: 30686898.

25. Courjaret RJ, Wagner LE, Ammouri RR, Yule DI, Machaca K. Ca^{2+} tunneling architecture and function are important for secretion. *J Cell Biol*. 2025 Jan 6;224(1):e202402107. doi: 10.1083/jcb.202402107. Epub 2024 Nov 5. PMID: 39499286.

26. Barak P, Parekh AB. Signaling through Ca^{2+} Microdomains from Store-Operated CRAC Channels. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2020 Jul 1;12(7):a035097. doi: 10.1101/cshperspect.a035097. PMID: 31358516.

27. Sallinger M, Grabmayr H, Humer C, Bonhenry D, Romanin C, Schindl R, Derler I. Activation mechanisms and structural dynamics of STIM proteins. *J Physiol*. 2024 Apr;602(8):1475-1507. doi: 10.1113/JP283828. Epub 2023 Feb 2. PMID: 36651592.

28. Waldron RT, Chen Y, Pham H, et al. The Orai Ca^{2+} channel inhibitor CM4620 targets both parenchymal and immune cells to reduce inflammation in experimental acute pancreatitis. *J Physiol*. 2019 Jun;597(12):3085-3105. doi: 10.1113/JP277856. Epub 2019 May 22. PMID: 31050811.

29. Wang H, Cheng X, Tian J, Xiao Y, Tian T, Xu F, Hong X, Zhu MX. TRPC channels: Structure, function, regulation and recent advances in small molecular probes. *Pharmacol Ther*. 2020 May;209:107497. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107497. Epub 2020 Jan 28. PMID: 32004513.

30. Son A, Park S, Shin DM, Muallem S. Orai1 and STIM1 in ER/PM junctions: roles in pancreatic cell function and dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2016 Mar 15;310(6):C414-22. doi: 10.1152/ajpcell.00349.2015. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26739495.

31. Du W, Liu G, Shi N, et al. A microRNA checkpoint for Ca^{2+} signaling and overload in acute pancreatitis. *Mol Ther*. 2022 Apr 6;30(4):1754-1774. doi: 10.1016/j.ymthe.2022.01.033. Epub 2022 Jan 22. PMID: 35077860.

32. Lopez JJ, Jardin I, Sanchez-Collado J, Salido GM, Smani T, Rosado JA. TRPC Channels in the SOCE Scenario. *Cells*. 2020 Jan 5;9(1):126. doi: 10.3390/cells9010126. PMID: 31948094.

33. Englisch CN, Kirstein E, Diebolt CM, Wagner M, Tschernig T. Distribution of TRPC3 and TRPC6 in the human exocrine and endocrine pancreas. *Pathol Res Pract*. 2024 Aug;260:155403. doi: 10.1016/j.prp.2024.155403. Epub 2024 Jun 10. PMID: 38870712.

34. Son A, Ahuja M, Schwartz DM, et al. Ca^{2+} Influx Channel Inhibitor SARAF Protects Mice From Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019 Dec;157(6):1660-1672.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.042. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31493399.

35. Shalygin A, Kolesnikov D, Glushankova L, et al. Role of STIM2 and Orai proteins in regulating TRPC1 channel activity upon calcium store depletion. *Cell Calcium*. 2021 Jun 8;97:102432. doi: 10.1016/j.ceca.2021.102432. Online ahead of print. PMID: 34157631.

36. Manhas N. Computational Model of Complex Calcium Dynamics: Store Operated Ca^{2+} Channels and Mitochondrial Associated Membranes in Pancreatic Acinar Cells. *Cell Biochem Biophys*. 2025 Mar;83(1):519-535. doi: 10.1007/s12013-024-01484-6. Epub 2024 Sep 13. PMID: 39266873.

37. Petersen OH, Courjaret R, Machaca K. Ca^{2+} tunnelling through the ER lumen as a mechanism for delivering Ca^{2+} entering via store-operated Ca^{2+} channels to specific target sites. *J Physiol*. 2017 May 15;595(10):2999-3014. doi: 10.1113/JP272772. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28181236.

38. Kodakandla G, Akimzhanov AM, Boehning D. Regulatory mechanisms controlling store-operated calcium entry. *Front Physiol*. 2023 Dec 19;14:1330259. doi: 10.3389/fphys.2023.1330259. eCollection 2023. PMID: 38169682.

39. Wang H, Gao J, Wen L, et al. Ion channels in acinar cells in acute pancreatitis: crosstalk of calcium, iron, and copper signals. *Front Immunol*. 2024 Nov 13;15:1444272. doi: 10.3389/fimmu.2024.1444272. eCollection 2024. PMID: 39606246.

40. Rubaiy HN. ORAI Calcium Channels: Regulation, Function, Pharmacology, and Therapeutic Targets. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Jan 22;16(2):162. doi: 10.3390/ph16020162. PMID: 37259313.

41. Gleitze S, Ramírez OA, Vega-Vásquez I, et al. Calcium release via IP(3)R/RyR channels contributes to the nuclear and mitochondrial Ca^{2+} signals elicited by neuronal stimulation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2025 Feb 9;754:151445. doi: 10.1016/j.bbrc.2025.151445. Online ahead of print. PMID: 40022811.

42. Waldron RT, Lugea A, Pandol SJ. Brake adjustment: Ca^{2+} entry pathway provides a novel target for acute pancreatitis therapy. *Ann Transl Med*. 2019 Dec;7(Suppl 8):S284. doi: 10.21037/atm.2019.11.119. PMID: 32016003.

43. Chemaly ER, Troncone L, Lebeche D. SERCA control of cell death and survival. *Cell Calcium*. 2018 Jan;69:46-61. doi: 10.1016/j.ceca.2017.07.001. Epub 2017 Jul 12. PMID: 28747251.

44. Zheng S, Zhou L, Ma G, et al. Calcium store refilling and STIM activation in STIM- and Orai-deficient cell lines. *Pflugers Arch*. 2018 Oct;470(10):1555-1567. doi: 10.1007/s00424-018-2165-5. Epub 2018 Jun 22. PMID: 29934936.

45. Lunz V, Romanin C, Frischauf I. STIM1 activation of Orai1. *Cell Calcium*. 2019 Jan;77:29-38. doi: 10.1016/j.ceca.2018.11.009. Epub 2018 Nov 30. PMID: 30530091.

46. Biczó G, Vegh ET, Shalbueva N, et al. Mitochondrial Dysfunction, Through Impaired Autophagy, Leads to Endoplasmic Reticulum Stress, Deregulated Lipid Metabolism, and Pancreatitis in Animal Models. *Gastroenterology*. 2018 Feb;154(3):689-703. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.012. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29074451.

47. Zhou S, Liu S, Jiang A, Li Z, Duan C, Li B. New insights into the stromal interaction molecule 2 function and its impact on the immunomodulation of tumor microenvironment. *Cell Biosci*. 2024 Sep 13;14(1):119. doi: 10.1186/s13578-024-01292-8. PMID: 39272139.

48. Yu F, Machaca K. The STIM1 Phosphorylation Saga. *Cell Calcium*. 2022 May;103:102551. doi: 10.1016/j.ceca.2022.102551. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35217333.

49. Berna-Erro A, Sanchez-Collado J, Nieto-Felipe J, Macias-Diaz A, Redondo PC, Smani T, Lopez JJ, Jardin I, Rosado JA. The Ca^{2+} Sensor STIM in Human Diseases. *Biomolecules*. 2023 Aug 22;13(9):1284. doi: 10.3390/biom13091284. PMID: 37759684.
50. Giorgi C, Marchi S, Pinton P. The machineries, regulation and cellular functions of mitochondrial calcium. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018 Nov;19(11):713–730. doi: 10.1038/s41580-018-0052-8. PMID: 30143745.
51. Garbincius JF, Elrod JW. Mitochondrial calcium exchange in physiology and disease. *Physiol Rev*. 2022 Apr 1;102(2):893–992. doi: 10.1152/physrev.00041.2020. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34698550.
52. Wu W, Shen Q, Zhang R, Qiu Z, Wang Y, Zheng J, Jia Z. The structure of the MICU1-MICU2 complex unveils the regulation of the mitochondrial calcium uniporter. *EMBO J*. 2020 Oct 1;39(19):e104285. doi: 10.15252/emboj.2019104285. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32790952.
53. Gherardi G, Monticelli H, Rizzuto R, Mammucari C. The Mitochondrial Ca^{2+} Uptake and the Fine-Tuning of Aerobic Metabolism. *Front Physiol*. 2020 Oct 7;11:554904. doi: 10.3389/fphys.2020.554904. eCollection 2020. PMID: 33117189.
54. Feng S, Wei Q, Hu Q, Huang X, Zhou X, Luo G, Deng M, Lü M. Research Progress on the Relationship Between Acute Pancreatitis and Calcium Overload in Acinar Cells. *Dig Dis Sci*. 2019 Jan;64(1):25–38. doi: 10.1007/s10620-018-5297-8. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30284136.
55. Boyman L, Karbowski M, Lederer WJ. Regulation of Mitochondrial ATP Production: Ca^{2+} Signaling and Quality Control. *Trends Mol Med*. 2020 Jan;26(1):21–39. doi: 10.1016/j.molmed.2019.10.007. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31767352.
56. Pathak T, Trebak M. Mitochondrial Ca^{2+} signaling. *Pharmacol Ther*. 2018 Dec;192:112–123. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.07.001. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30036491.
57. Lee SH, Duron HE, Chaudhuri D. Beyond the TCA cycle: new insights into mitochondrial calcium regulation of oxidative phosphorylation. *Biochem Soc Trans*. 2023 Aug 31;51(4):1661–1673. doi: 10.1042/BST20230012. PMID: 37641565.
58. Luongo TS, Lambert JP, Gross P, et al. The mitochondrial $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ exchanger is essential for Ca^{2+} homeostasis and viability. *Nature*. 2017 May 4;545(7652):93–97. doi: 10.1038/nature22082. Epub 2017 Apr 26. PMID: 28445457.
59. Garbincius JF, Luongo TS, Jadiya P, et al. Enhanced NCLX-dependent mitochondrial Ca^{2+} efflux attenuates pathological remodeling in heart failure. *J Mol Cell Cardiol*. 2022 Jun;167:52–66. doi: 10.1016/j.yjmcc.2022.03.001. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35358843.
60. Morris VS, Richards EMB, Morris R, Dart C, Helassa N. Structure-Function Diversity of Calcium-Binding Proteins (CaBPs): Key Roles in Cell Signalling and Disease. *Cells*. 2025 Jan 21;14(3):152. doi: 10.3390/cells14030152. PMID: 39936944.
61. Yule, David I. Ca^{2+} Signaling in Pancreatic Acinar Cells. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2020. doi: 10.3998/panc.2020.09.
62. Wang Q, Michalak M. Calsequestrin. Structure, function, and evolution. *Cell Calcium*. 2020 Sep;90:102242. doi: 10.1016/j.ceca.2020.102242. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32574906.
63. Gerasimenko JV, Gerasimenko OV. The role of Ca^{2+} signalling in the pathology of exocrine pancreas. *Cell Calcium*. 2023 Jun;112:102740. doi: 10.1016/j.ceca.2023.102740. Epub 2023 Apr 8. PMID: 37058923.
64. Yule DI, Takano T. Pacing intracellular Ca^{2+} signals in exocrine acinar cells. *J Physiol*. 2024 Jan 10;10.1113/JP284755. doi: 10.1113/JP284755. Online ahead of print. PMID: 38197224.
65. Berg P, Svendsen SL, Ayasse N, Sorensen MV, Leipziger J. Secretin: a hormone for HCO_3^- homeostasis. *Pflugers Arch*. 2024 Apr;476(4):545–554. doi: 10.1007/s00424-024-02906-3. Epub 2024 Jan 15. PMID: 38221598.
66. Shan W, Hu Y, Ding J, et al. Advances in Ca^{2+} modulation of gastrointestinal anion secretion and its dysregulation in digestive disorders (Review). *Exp Ther Med*. 2020 Nov;20(5):8. doi: 10.3892/etm.2020.9136. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32934673.
67. Masamune A, Kotani H, Sörgel FL, et al. Variants That Affect Function of Calcium Channel TRPV6 Are Associated with Early-Onset Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1626–1641.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.005. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31930989.
68. Angyal D, Groeneweg TA, Leung A, et al. Pro-inflammatory cytokines stimulate CFTR-dependent anion secretion in pancreatic ductal epithelium. *Cell Mol Biol Lett*. 2024 Jan 23;29(1):18. doi: 10.1186/s11658-024-00537-1. PMID: 38262945.
69. Schnipper J, Dhennin-Duthille I, Ahidouch A, Ouadid-Ahichouch H. Ion Channel Signature in Healthy Pancreas and Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Front Pharmacol*. 2020 Oct 16;11:568993. doi: 10.3389/fphar.2020.568993. eCollection 2020. PMID: 33178018.
70. Pallagi P, Hegyi P, Rakonczay Z Jr. The Physiology and Pathophysiology of Pancreatic Ductal Secretion: The Background for Clinicians. *Pancreas*. 2015 Nov;44(8):1211–33. doi: 10.1097/MPA.0000000000000421. PMID: 26465950.
71. Pallagi P, Görög M, Papp N, et al. Bile acid- and ethanol-mediated activation of Orai1 damages pancreatic ductal secretion in acute pancreatitis. *J Physiol*. 2022 Apr;600(7):1631–1650. doi: 10.1113/JP282203. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35081662.
72. Jiang T, Wei F, Xie K. Clinical significance of pancreatic ductal metaplasia. *J Pathol*. 2022 Jun;257(2):125–139. doi: 10.1002/path.5883. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35170758.
73. Backx E, Coolens K, Van den Bossche JL, Houbracken I, Espinet E, Rooman I. On the Origin of Pancreatic Cancer: Molecular Tumor Subtypes in Perspective of Exocrine Cell Plasticity. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022;13(4):1243–1253. doi: 10.1016/j.jcmgh.2021.11.010. Epub 2021 Dec 4. PMID: 34875393.
74. Auwerx J, Fourgeaud M, Lalot A, Gautier M. Unraveling the Connection Between Ion Channels and Pancreatic Stellate Cell Activation. *Cell Physiol Biochem*. 2025 Jan 18;59(S1):25–40. doi: 10.33594/000000754. PMID: 39825736.
75. Ferdek PE, Krzysztofik D, Stopa KB, Kusiak AA, Paw M, Wnuk D, Jakubowska MA. When healing turns into killing — the pathophysiology of pancreatic and hepatic fibrosis. *J Physiol*. 2022 Jun;600(11):2579–2612. doi: 10.1113/JP281135. Epub 2022 May 4. PMID: 35430731.
76. Kusiak AA, Szopa MD, Jakubowska MA, Ferdek PE. Signaling in the Physiology and Pathophysiology of Pancreatic Stellate Cells — a Brief Review of Recent Advances. *Front Physiol*. 2020 Feb 14;11:78. doi: 10.3389/fphys.2020.00078. eCollection 2020. PMID: 32116785.
77. Wang Z, Dong S, Zhou W. Pancreatic stellate cells: Key players in pancreatic health and diseases (Review). *Mol Med Rep*. 2024 Jul;30(1):109. doi: 10.3892/mmr.2024.13233. Epub 2024 May 2. PMID: 38695254.
78. Iyer S, Enman M, Sahay P, Dudeja V. Novel therapeutics to treat chronic pancreatitis: targeting pancreatic stellate cells and macrophages. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024 Apr-May;18(4-5):171–183. doi: 10.1080/17474124.2024.2355969. Epub 2024 May 18. PMID: 38761167.

Отримано/Received 09.04.2025

Рецензовано/Revised 20.04.2025

Прийнято до друку/Accepted 06.06.2025

Information about authors

Serge M. Chooklin, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Surgery, Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: chooklin_serge@hotmail.com; phone: +380 (50) 989-25-59; <https://orcid.org/0000-0002-3503-8450>

Serhii S. Chuklin, MD, Surgeon, Department of Surgery, Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: serhii.chuklin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8979-721X>

Roman V. Baryliak, PhD in Medicine, Anesthesiologist, Intensive Care Unit, Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine; e-mail: barylyakroman@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8311-4382>

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

Information about funding. The work was done independently.

Authors' contribution. S.M. Chooklin — primary literature search, translation of literary sources, writing the article, general editing; S.S. Chuklin — primary literature search, translation of literary sources, writing the article; R.V. Baryliak — translation of literary sources, writing the article. All authors have read and approved the final version of the text.

S.M. Chooklin¹, S.S. Chuklin¹, R.V. Baryliak²

¹ Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine

² Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

Intracellular calcium in the pancreas. Part 1. Role in physiological regulation

Abstract. Background. The pancreas is a unique organ combining both exocrine and endocrine functions, with intracellular Ca^{2+} acting as a central secondary messenger that coordinates these processes. Under physiological conditions, Ca^{2+} regulates digestive enzyme secretion by acinar cells, bicarbonate secretion by ductal cells, as well as the activity of stellate and immune cells that support tissue homeostasis. However, calcium signaling in pancreatic cells remains insufficiently explored, particularly in the context of its complex intercellular interactions. Clarifying these mechanisms is essential for a deeper understanding of secretory regulation, cellular energy supply, antioxidant protection, and adaptation to physiological stress. The purpose was to provide a comprehensive overview of current insights into the mechanisms of intracellular calcium signaling in pancreatic cells under physiological conditions, with a particular focus on the regulatory role of Ca^{2+} in secretion, metabolism, and intercellular communication across acinar, ductal, stellate, and immune cell populations. **Materials and methods.** Recent scientific publications from PubMed, Scopus, and Google Scholar on calcium signaling in pancreatic acinar, ductal, stellate, and immune cells were analyzed. **Results.** In normal physiology, calcium signals in acinar cells are triggered by activation of acetylcholine and cholecystokinin receptors, initiating Ca^{2+} release from the en-

doplasmic reticulum via IP3R and RyR. These signals present as oscillations that ensure controlled exocytosis of secretory granules. Mitochondria act as buffers, absorbing excess Ca^{2+} while simultaneously stimulating ATP synthesis required for calcium pumps. Ductal cells, through calcium channels (TRPV6, Orai1), regulate ion transport and bicarbonate secretion, crucial for maintaining intestinal pH. Stellate cells respond to calcium signals by modulating activity and synthesizing extracellular matrix components, preserving tissue architecture. Immune cells, via P2Y receptors and calcium channels, produce cytokines and respond to metabolic stimuli, maintaining immune surveillance within the pancreas. These findings highlight a high level of integration between organelles and cells, ensuring precise coordination of pancreatic functions. **Conclusions.** Intracellular calcium is a universal regulator of pancreatic cell activity. The coordinated interplay between calcium channels, pumps, receptors, and regulatory proteins underlies physiological secretion, tissue homeostasis, adaptation to load, and intercellular communication. Understanding these processes provides a foundation for future research in pancreatology and the development of new therapeutic strategies.

Keywords: intracellular calcium; calcium signaling; pancreas; acinar cells; ductal cells

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

Сімейна сага родини Носарів

Резюме. У статті йдеться про життєвий шлях і професійну діяльність представників медичної династії Носарів. Її засновницями були сестри Ганна і Надія Лебединські, яким вдалося на початку ХХ століття здобути медичну освіту і допомагати хворим. У статті приділяється увага революціонеру Георгію Носарю (партійний псевдонім Хрустальов) та його оточенню. Тяжка доля спіткала Всеволода (військовий хірург), Євгена (лікар-гінеколог), Анатолія (дитячий хірург) Носарів. Представлені спогади лікаря-акушера Лідії Рошби. Історик, викладач Ельга Абакшина створила виставку під назвою «Сімейна сага», на якій були представлені документи з сімейного архіву про життєпис п'яти поколінь родини Носарів. Це приклад відображення історичних подій у долях людей і навпаки — впливу особистостей на історію країни.

Ключові слова: медична династія Носарів; Ганна і Надія Лебединські; Георгій Носарь (Хрустальов) і його сестра Ніна; медики Всеволод, Євген, Анатолій Носарі; Ельга Абакшина; виставка «Сімейна сага»; Дніпро (Дніпропетровськ)

27 липня 2021 року один з авторів цієї статті, письменник Микола Чабан отримав лист із Петербурга. Його автор, кандидат історичних наук Ілля Миколайович Стрекалов звертався з проханням допомогти знайти матеріал про лікаря Євгена Георгійовича Носаря, який у період окупації Дніпропетровська німецько-фашистськими загарбниками очолював лікарню й надавав медичну допомогу численним пораненим і хворим. Нас зацікавила доля цієї медичної династії. Вдалося розшукати сучасних представників цього роду, які допомогли створити нарис.

Сестри Ганна і Надія Лебединські — засновниці медичної династії Носарів

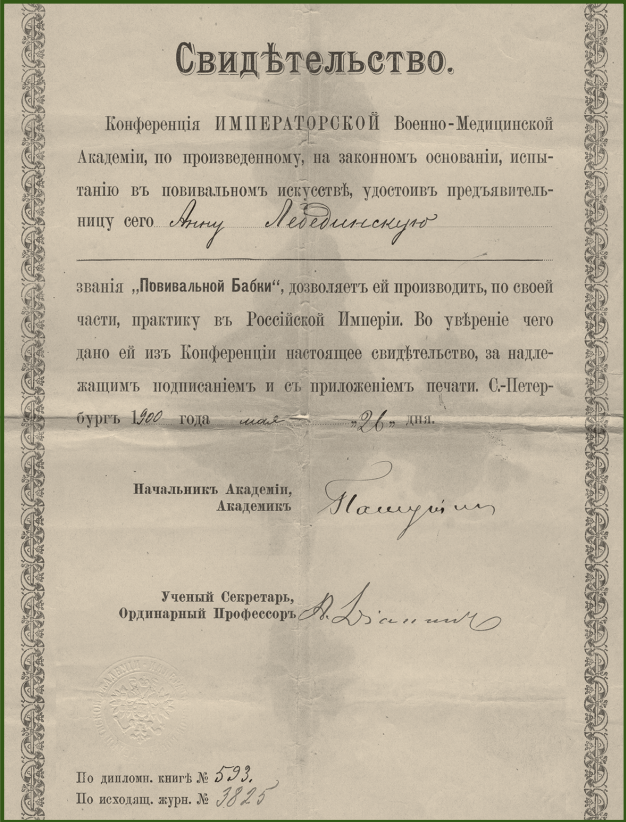
Медична династія бере початок від Ганни Іванівни Лебединської (1872–1960), уродженки Катеринослава. Через усе її життя проходить неймовірне прагнення здобути медичні знання, щоб допомагати стражданням.

На основі успішного іспиту з повитувальної справи, проведеного у Военно-медичній академії в Санкт-Петербурзі, Ганна Лебединська отримала звання повитувальної бабки. Це дало їй можливість допомагати

жінкам під час пологів у різних куточках Російської імперії. Свідоцтво від 26 травня 1900 року підписав начальник академії академік Пашутін.

Крім того, дівчина стала займатися щепленням вакцини проти віспи у телят і людей у віспощепильному відділенні Імператорського Санкт-Петербурзького виховного будинку. Ганна Лебединська на іспиті показала відмінні успіхи й отримала свідоцтво прищепівки від 15 травня 1900 року.

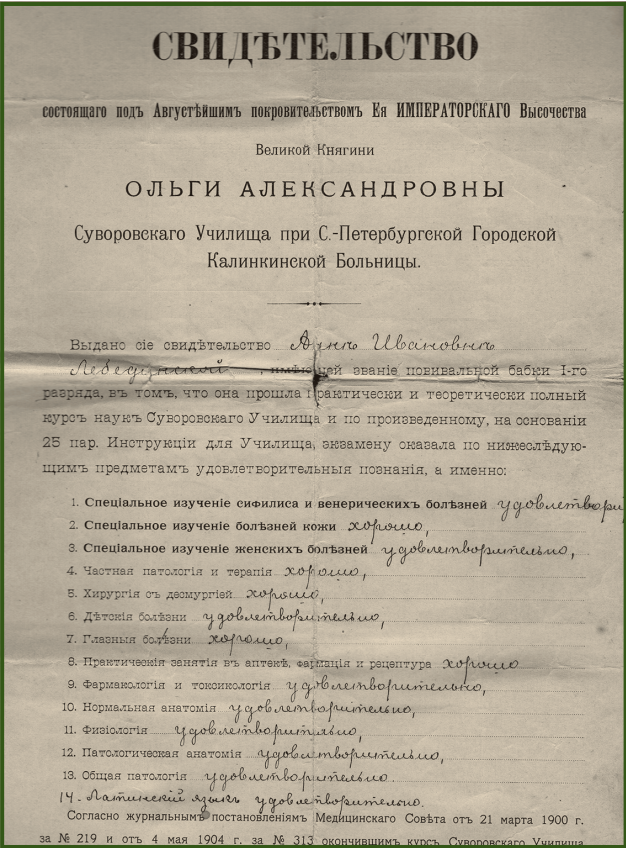
А ще амбітна Ганна Лебединська пройшла теоретичний і практичний курс навчання в Суворовському училищі при Санкт-Петербурзькій міській Калинівській лікарні. Учениця успішно склала іспити з таких предметів: анатомія, фізіологія, фармакологія, токсикологія, латина, теоретичний і практичний курс з терапії, хірургія з десмургією, дитячі, венеричні, жіночі, шкірні, очні хвороби тощо. Від попечительки училища великої княгині Ольги Олександрівни випускниця отримала свідоцтво повитувальної бабки I розряду від 10 вересня 1907 року. Вона могла служити на посадах фельдшерів при лікарнях і разом із земськими дільничними лікарями.



Свідोцтво, видане Воєнно-медичною академією Ганні Лебединській, про можливість працювати повитувальною бабкою. 26 травня 1900 року



Свідоцтво, видане Ганні Лебединській про отримання звання прищепійки. 1900 рік



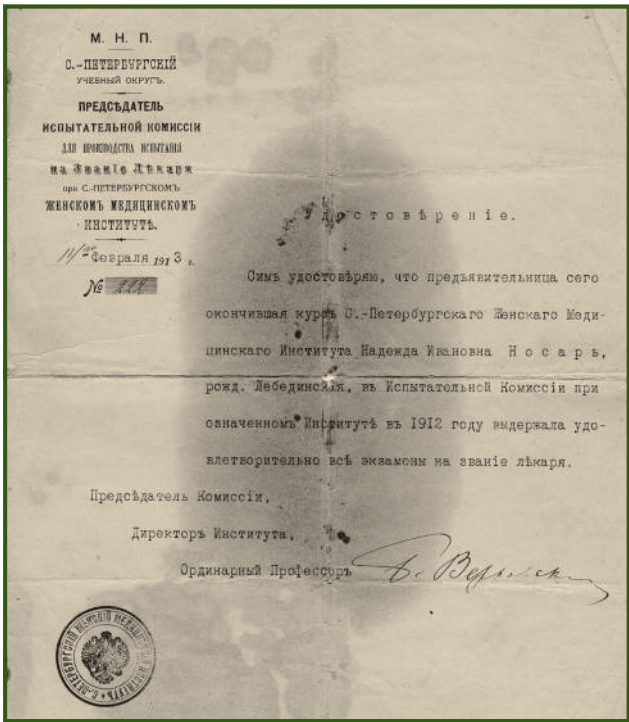
Свідоцтво повитувальної бабки 1-го розряду, видане Ганні Лебединській. 1907 рік



Посвідчення, видане фельдшеріці-акушерці Бахмутського повітового земства Ганні Лебединській про нагородження срібним нагрудним знаком на честь 50-річчя затвердження Положення про губернські та повітові земські заклади. 1914 рік



Нагорода Ганни Лебединської «За благонаравие и успехи в науках»



Посвідчення, видане Надії Лебединській (Носар), про закінчення Санкт-Петербурзького жіночого медичного інституту. 1913 рік

Свідцтво, видане фельдшерці-акушерці Бахмутського повітового земства Ганні Лебединській, давало їй право носити срібний нагрудний знак у пам'ять 50-річчя затвердження 1 січня 1864 року Положення про губернські та повітові земські заклади. Свідцтво за номером 3213 підписав катеринославський губернатор 19 січня 1914 року.

Ганна Іванівна мала сестру Надію, яка теж хотіла здобути медичну освіту й надавати допомогу хворим. Вона закінчила Санкт-Петербурзький жіночий медичний інститут, успішно склавши іспити 14 лютого 1913 року й отримавши звання лікаря. Вона надавала медичну допомогу під час Першої світової війни: працювала старшим лікарем Третього шпиталю в Катеринославі. А ще брала участь у ліквідації епідемій, які частенько вирували в той час. Працювала переважно інфекціоністом, надаючи допомогу хворим з інфекційними захворюваннями. Надія Іванівна вийшла заміж за відомого політичного діяча, революціонера Георгія Носаря (Хрустальова).

Революціонер Георгій Хрустальов, його походження та оточення

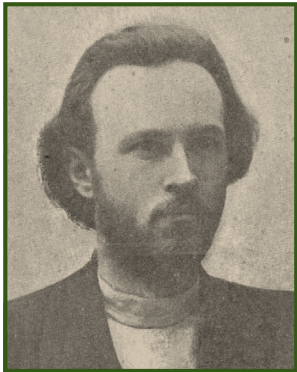
Родоначальником династії Носарів став Степан Корнійович, родом із Полтавської губернії. Колоритним виявилося коло спілкування, моральне оточення, в якому виховувалися його шестеро дітей (відомі нам тільки Степан, Георгій і Ніна). Серед їхніх найближчих соратників та друзів виявилося багато знаних постатей, зокрема письменник Володимир Короленко. У сім'ї зберігається фотографія письменника з написом «Степе Носаренко на память...». Публіцист Микола Михайловський був хрещеним усіх шістьох дітей Степана Носаря.



Старший лікар Третього шпиталю Надія Лебединська-Носар з колегами. Катеринослав. 1914 рік

Серед сімейних раритетів зберігається лист Льва Толстого з Ясної Поляни від 18 березня 1910 року до одного з синів Степана Корнійовича, теж Степана. У ньому письменник позитивно оцінив його громадську роботу, спрямовану на підтримку селянства. Певну роль у житті членів сім'ї відіграли також Петро Кропоткін, Георгій Плеханов, Віра Комісаржевська, Ілля Мечников та інші. Цікаво, що діти Степана Корнійовича пов'язали своє життя з революційною діяльністю.

Розповімо про найбільш відомого представника родини — Георгія Степановича Носаря. Він був освіченою людиною, закінчив юридичний факультет Московського університету, володів шістьма мовами. На початку ХХ століття юнак захопився політичною роботою, став соціал-демократом за переконаннями. Його партійний псевдонім — Хрустальов. На той час тактика петербурзької ради робітничих депутатів полягала в тому, щоб організувати мирний страйк, який змусив би царя



Георгій Степанович Носар у юнацькі роки



Політичний діяч Георгій Носарь



**Євген Георгійович Носарь із дружиною
Клавдією Володимирівною Задворною**

піти на поступки. Це був шанс для Росії розвиватися еволюційним шляхом. Хрустальова (Носаря) обрали головою Петербурзької ради депутатів напередодні революції 1905 року. На жаль, одностайності серед депутатів не було. Так, Лев Бронштейн (Троцький) наполягав на більш революційному, радикальному шляху, виступав проти мирної угоди з абсолютною монархією на ґрунті конституційної. Між Троцьким і Хрустальовим виник політичний конфлікт, який пізніше став трагічним у долі останнього. У 1906 році Георгія Носаря заслали до Сибіру, згодом його чекала еміграція, повернення до Росії, арешт, каторга, тимчасова робота в Переяславлі й у травні 1919 розстріл, до якого виявився причетним його політичний опонент Троцький.

Ніна Носарь — випускниця Сорбонни

Сестра Георгія Носаря Ніна Степанівна також стала активною учасницею політичних подій на початку ХХ століття. У 1902 році вона повернулася до Санкт-Петербурга із Сорбонни (французький університет у Парижі), де навчалася на медичному факультеті. Дружина відомого вченого Іллі Мечникова, художниця Ольга Миколаївна Білокопитова намалювала портрет Ніни Носарь. Картину представили в 1900 році на Всесвітній виставці в Парижі. Тогочасні газети писали: «І де мадам Мечникова знайшла такий рембрандтівський тип?» За свою скульптурну роботу Ольга Білокопитова була удостоєна бронзової медалі. У травні 1923 року талановита жінка експонувала в Парижі свої роботи вже на персональній виставці. Її обрали головою Вільного товариства мистецтв.

У 1902 році Ніну Носарь вислали до Тифлісу за участь у демонстрації студентів біля Казанського собору. Там молода амбітна дівчина познайомилася зі своїм майбутнім чоловіком, студентом Павлом Пушкарьовим, якого також заслали за політичну діяльність. По материнській лінії Павло походив із старовинного грузинського царського роду Накашидзе. Його близький родич князь Михайло Накашидзе виявився творцем першого російського броньовика, відомого як Накашидзе-Шаррон. Другим чоловіком Ніни Степанівни став Олександр Гречко — відомий учений-економіст,



**Асистент Всеволод Носарь
зі студентами-медиками. 27 березня 1940 року**

декан Інституту народного господарства, який зробив великий внесок у розвиток кооперативного руху в Росії. Ніна Степанівна багато років працювала лікарем у Московському дитячому будинку.

Всеволод Носарь — військовий хірург (1904–1944)

Георгій Степанович і Надія Іванівна Носарі мали двох синів, які стали лікарями. Всеволод (1904–1944) обрав за спеціалізацію хірургію. Працював на посаді асистента Дніпропетровського медінституту (ДМІ). Займався й науковою роботою. 23 березня 1941 року успішно захистив кандидатську дисертацію на тему «Евентрація діафрагми». Витяг з наказу засідання відкритої вченої ради ДМІ підписав тодішній директор, професор Мойсей Тростянецький. Коли почалася війна, Всеволод пішов на фронт. Загинув 27 березня 1944 року в селі Касперівка Новоодеського району Миколаївської області, поблизу місцевої школи. Повідомлення про трагічну втрату родина отримала 12 травня 1944 року.

Лікар Євген Георгійович Носарь (1909–1969)

Молодший син подружжя Носарів Євген народився в 1909 році. По закінченні школи юнак вступив до Дніпропетровського медичного інституту, обрав спеціалізацію з терапії. За розподілом поїхав на Урал. Незадовго до того одружився з Лідією Іванівною Жемайтис, яку безмірно любив. У невеличкому місті Кіровграді (колишня Стара Губаха) очолював лікарню й займався поліпшенням медичної служби. Родина чекала первістка. Але трапилася трагедія: при пологах померла дружина. Немовля нарекли Юрієм. Доглядати за ним приїхала мати Євгена. А ще допомагала його колега Клавдія Володимирівна Задворнова (1909 р.н.), родом з Іваново-Вознесенська, випускниця Другого Московського медичного інституту. У майбутньому стала його дружиною. На Уралі у них народилася дочка Лідія. Пережите вплинуло на моральний стан Євгена, й він активно почав займатися акушерством і гінекологією. У 1938 родина Носарів повернулася до Дніпропетровська й оселилася на вулиці Колодязній, 8 (у будинку його матері).



Євген Носарь із сином Анатолієм. 1955 рік

У радянський довоєнний період єврейська лікарня Дніпропетровська перетворилася на одну з найбільших лікувальних установ міста (Сьома міська лікарня). У 1931 році відкрили пологовий будинок, який очолила Віра Соломонівна Вельтман. Тоді ж там почав працювати акушером-гінекологом Євген Георгійович Носарь.

За інформацією співробітниці медзакладу, під час німецької окупації він продовжував там працювати, надаючи допомогу хворим і пораненим. У 1943 році його схопило гестапо. Після приходу Червоної армії медика звільнили. Імовірно, він пішов на фронт, дійшов до Югославії. Родина зберігає як святиню його лист, написаний 20 травня 1945 року. Ось уривок з нього: «Дорогие мои! Пользуясь возможностью, я пишу это письмо через едущего на родину. Я жив, нахожусь в рядах партизан, в Югославии. Перенес много, да об этом потом, когда буду с Вами. Крайне беспокоюсь о Вашей судьбе. Живы ли? Здоровы ли? Наша встреча несколько затягивается, так как меня еще не демобилизовали из рядов партизан. Любящий всех вас — муж, отец, сын».

У повоєнний період Євген Георгійович продовжив працювати в рідному закладі. Це до нього в п'ятдесяті та шістдесяті роки прагнуло потрапити багато породіль міста. Він працював не шкодуючи себе. Добові чергування, тривалі операції, хвилювання за життя вагітних, породіль і новонароджених. Усе це негативно впливало на стан його здоров'я. Вирок — інфаркт міокарда. Але й після цього подвижник не зупинився: продовжував

надмірно, виснажливо працювати. Трагічний фінал не забарився. Прощатися з народним лікарем прийшло безліч його шанувальників.

У 1949 році головним лікарем призначили Валентина Георгійовича Любимцева, який у молодості працював фельдшером ще в єврейській лікарні. Могила доктора Любимцева зберіглася на Запорізькому цвинтарі.

Зі спогадів Лідії Рошби — учениці Євгена Носаря

Улюбленою ученицею Євгена Георгійовича була Лідія Соломонівна Рошба. У 1969 році, після смерті вчителя вона змінила його на посту завідувача відділення. З великою повагою журналістка Лариса Трунова писала про неї. Лідія Рошба обрала важкий шлях гінеколога-акушера за радисть першою побачити світ материнства в очах жінок, за право першою зустрічати дихання новонародженого. Нині вона є активним членом правління «Хесед Менахем», активно піклується про всіх, хто потребує її допомоги.

Лідія Рошба з дитинства мріяла стати лікарем. Перед собою вона бачила яскравий приклад служіння і відданості медицині. По сусідству мешкала сім'я інтелігентів Енгельгардів: голова родини працював хірургом, його дружина — акушеркою. По суті вони представляли покоління доктора Живаго — героя письменника Бориса Пастернака. Досвід дореволюційних медиків, на жаль, залишився практично незатребуваним. Трагічно закінчилося життя цих людей: Олексій Павлович загинув на фронті на самому початку війни, Ганна Ігнатіївна осліпла й померла у злиднях. Їхній син Валерій став ученим-математиком і покинув цей світ зовсім молодим.

Свої спогади і роздуми Лідія Рошба описала в нарисі «Человек рождается жить», присвяченому 100-річчю Сьомої клінічної лікарні, якій віддала понад 50 років життя. Вона пригадувала: «Мы 20 лет проработали с Е.Г. Носарем. Его слава и доверие, которое к нему испытывали все будущие мамы без исключения, распространялись и на нас. Мы были единым организмом, который жил и дышал жизнью матерей и детей. Ни за какие блага мы не хотели разрушать это «фронтное братство» и после смерти Евгения Георгиевича. Такая коллективная ответственность ни в коем случае не лишала молодых коллег Е.Г. Носаря их творческой индивидуальности. Все они были личностями» [1].

Євген Георгійович користувався значною популярністю та довірою серед жінок. Лідія Соломонівна пригадувала: «Почти тридцать лет его нет на свете. Но до сих пор, общаясь с людьми, я часто слышу: «Мой сын родился у Носаря», «Моя дочь рожала у Носаря», «А вы помните, как вы с Носарем меня оперировали?», «Вы работали в седьмой больнице? Это там, где Носарь?» Даже теперь по отношению к нему люди избегают слова *был*» [1].

Про дітей Євгена Носаря

Євген Носарь виховав трьох дітей — Юрія, Лідію й Анатолія. Найстарший, Юрій, народження якого привело до смерті його матері, став інженером. Працював на підприємствах вуглевидобувної промисло-

вості Донбасу, займав керівні посади. Його дружина Маргарита Михайлівна (у дівочтві Єфанова) працювала лікарем-педіатром дитячого гастроентерологічного санаторію. Їхня єдина дочка Тетяна не пов'язала свою долю з медициною, як і її сини.

Лідія Носарь (у заміжжі Токарева) — друга дитина Євгена Георгійовича, яка теж народилася на Уралі, обрала професію інженера-металурга. Її дві дочки Світлана і Наталя стали лікарями. Світлана Михайлівна — педіатр Третьої дитячої лікарні в Дніпрі. Наталя Михайлівна — кандидат медичних наук, асистент кафедри педіатрії Дніпровського медичного університету, завідує відділенням педіатрії Першої дитячої лікарні.

Анатолій — молодший син Євгена Георгійовича, продовжив медичну династію Носарів.

Дитячий лікар Анатолій Євгенович Носарь (1946–2024)

Анатолій народився у місті на Дніпрі, вже після повернення батька з війни. У 1975 році юнак закінчив Дніпропетровський медичний інститут і вступив до клінічної ординатури зі спеціальності «дитяча хірургія». А вже в 1977 році працював асистентом кафедри хірургії дитячого віку. У 1984 році він успішно захистив дисертацію на тему «Прогнозування поширеності остеоієлітичного процесу довгих трубчастих кісток». Довгі роки займався хірургічною реабілітацією хворих на гематогенний остеоієліт, його наслідками та ускладненнями. Автор багатьох наукових праць, винаходів і рацпропозицій. Тривалий час Анатолій Євгенович був головним дитячим хірургом Дніпропетровської області та членом президії Асоціації дитячих хірургів [2]. Дружину обрав ще зі студентських часів. Людмила Анатоліївна стала йому вірним супутником, багато років працювала педіатром.

18 вересня 2024 року на 78 році життя серце Анатолія Євгеновича зупинилось. Його життєвий шлях — приклад справжньої відданості медицині та науці, невпинного бажання змінити світ на краще. Урну з його прахом привезла донька Євгенія зі США і помістила на Запорізькому цвинтарі біля могили свого діда, теж Євгена. Під час екскурсій по Запорізькому цвинтарю, які проводить Микола Чабан, ми обов'язково відвідуємо місце останнього прихистку представників династії Носарів і розповідаємо про них.

Пацієнти та колеги згадують його з повагою і вдячністю. Співавтори цієї статті Володимир Гапонов і Зоя Шевцова знали Анатолія Євгеновича як висококваліфікованого хірурга, талановитого викладача та чудову людину.

Анатолій Євгенович виховав трьох дітей — Євгенію, Вікторію, Анатолія. Але тільки Євгенія продовжила медичну династію. У 1995 році закінчила Дніпропетровську медичну академію за фахом «лікувальна справа». Працювала акушером-гінекологом у пологовому будинку № 1, згодом гінекологом дитячого і підліткового віку в обласній дитячій клінічній лікарні. У 2010 році захистила дисертацію на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук. Нині працює дитячим акушером-гінекологом, є лікарем у четвертому поколінні.

Має двох доньок — Катерину і Дар'ю. Старша, Катя, закінчила університет у США за спеціальністю «психологія». Дар'я вивчає в Нідерландах молекулярну науку.

Друга дочка Анатолія Євгеновича, Вікторія, закінчила металургічний інститут. Має двох дітей: дочка Віра отримала фах з реабілітології в університеті Флоренції, син Степан навчається в університеті Чикаго.

Син Анатолія Євгеновича, теж Анатолій, — економіст-міжнародник, працює в Америці.

Виставка «Сімейна сага» Ельги Абакшиної

У 2021 році в Ленінградському обласному архіві, що знаходиться у Виборзі (місто на березі однойменної затоки), відбулася виставка під назвою «Сімейна сага». Її підготувала Ельга Абакшина — історик, викладач, краєзнавець, перекладач зі шведської мови і загалом непересічна особистість. На виставці були представлені документи з сімейного архіву про життєпис п'яти поколінь її родини. Це приклад відображення історичних подій у долях людей і навпаки — впливу особистостей на історію країни.

Ельгу виховала бабуся Ніна, яка була рідною сестрою політичного діяча Георгія Степановича Носаря. Ельга Абакшина жила в Москві, потім — у Таллінні. Згодом її запросили до Ленінграду, де вона працювала в технологічному інституті. У 1982 році вона переїхала до Виборгу і присвятила свою діяльність рятуванню старовинного пейзажного парку Монрепо. На захист



Ельга Абакшина на презентації своєї виставки «Сімейна сага». 2015 рік



**Місто Дніпро. Запорізький цвинтар.
Могила Євгена Георгійовича Носаря. 2024 рік**

унікальної природної перлини виступив і академік Дмитро Ліхачов. Ельга Абакшина опублікувала в жовтні 1999 року в газеті «Виборзькі відомості» статтю, присвячену пам'яті Дмитра Сергійовича [3, 4].

На відкриття виставки «Сімейна сага» приїхали із нашого Дніпра представники роду — Анатолій Євгенович Носарь з дочкою Євгенією та онуками Степаном і Дар'єю. Євгенія Анатоліївна сказала: «Наша родина, як і будь-яка інша, дуже багатогранна і цікава. Ми знаємо своїх предків як непересічних політиків, викладачів, актрис, але найбільше — лікарів».

Степан Носарь, відповідаючи на запитання журналістів, сказав, що ствердився у своєму бажанні дізнатися якомога більше про своїх знаних предків. Дар'я Носарь зазначила, що на неї велике враження справили слова, почуті на презентації: треба жити так, ніби помреш завтра, а вчитися, ніби ти безсмертний. Така реакція молодого покоління Носарів стверджує необхідність збереження сімейних архівів, вивчення родоводів і долі предків. Ці знання створюють моральну основу, допомагають знайти духовні орієнтири як безпосереднім нащадкам, так і майбутнім поколінням загалом [5].

Підсумовуючи сказане, зазначимо, що сім'я Носарів славна своїм минулим і сьогоденням. Висловлюємо подяку родині Носарів, особливо Євгенії Анатоліївні, за надані світлини та матеріали про її родину.

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

Список літератури

1. Рошба Л.С. Человек рождается жить. Воспоминания и размышления. К 100-летию 7 клинической больницы города Днепропетровска. 1998, май.
2. 85 років. Дніпропетровська державна медична академія. 1916–2001. Упор. О.В. Люлько. Дніпропетровськ: РВА «Дніпро-ВАЛ», 2001. С. 393.
3. Винокурова Е. Берегите семейный альбом. Выборгские ведомости. 2015, 16 октября.
4. Абакшина Э. Семейная сага. Выборгские ведомости. 2015, 23 октября.
5. Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В. З любов'ю і самозреченням. Нариси про лікарів Придніпров'я XIX — першої половини XX століття. Дніпро: Ліра, 2023. С. 454–463.

Отримано/Received 05.04.2025

Рецензовано/Revised 11.05.2025

Прийнято до друку/Accepted 30.05.2025 ■

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 Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

³ Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

The family saga of the Nosar family

Abstract. The article presents the life and professional activities of representatives of the Nosar medical dynasty. Its founders were the sisters Hanna and Nadiia Lebedynska who managed to obtain a medical education at the beginning of the 20th century and help the sick people. Much attention is paid to the revolutionary Heorhii Nosar (party nickname Khrustaliyov) and his surroundings. A harsh fate befell Vsevolod (military surgeon), Yevhen (gynecologist), Anatolii (children's surgeon) Nosars. Memories of the obstetrician Lidiia Roshba have been highlighted. Historian, teacher Elha Abakshina

created an exhibition called "Family saga", which presented documents from the family archive about the life of five generations of the Nosar family. This is an example of how historical events are reflected in people's lives — and, conversely, how individuals can influence the history of a country.

Keywords: medical dynasty of the Nosars; Hanna and Nadiia Lebedynska; Heorhii Nosar (Khrustaliyov) and his sister Nina; doctors Vsevolod, Yevhen, Anatolii Nosars; Elha Abakshina; "Family saga" exhibition; Dnipro (Dnipropetrovsk)

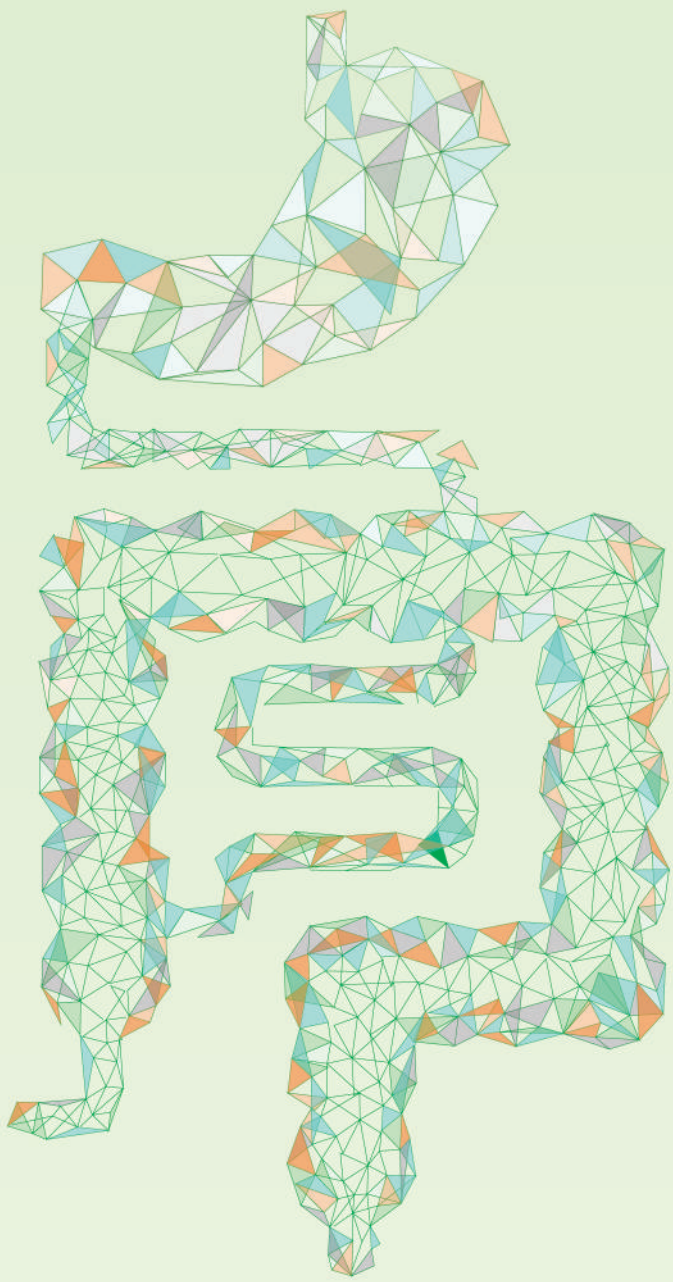
Для нотаток

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 месалазин 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 месалазин 500 мг; по 10 таблеток у blisterі, по 5 або 10 blisterів у картонній коробці. РП № UA/4990/01/01. Супозиторії ректальні. 1 супозиторій містить месалазин 1000 мг; по 7 супозиторіїв у blisterі, по 4 blisterи в картонній упаковці. РП № UA/4990/04/01. Суспензія ректальна. 100 мл суспензії містить месалазин 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 антидоту немає, лікування має бути симптоматичним та підтримувальним.

Особливості застосування. Більшість пацієнтів з непереносимістю або гіперчутливістю до сульфасалазину можуть застосовувати препарат без ризику виникнення подібних реакцій. Проте слід з обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам з алергією на сульфасалазин (ризик алергії до саліцилатів). У разі гострих симптомів непереносимості: слізми або гострий біль у животі, гарячка, нестримний головний біль або шкірний 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, симпозіумах з медичної тематики.
Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомити 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., Ігнатува 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 препарати. 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 ампули). 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.** Фармакодинаміка. L-орнітин-L-аспарат діє на два основні шляхи детоксикації аміноз — синтез сечовини та синтез глутаміну — завдяки амінокислотам орнітину та аспартату. Синтез сечовини здійснюється в нуклеонозних 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 фармаконадгляду 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, симпозіумах 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

