



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

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Том 60, № 2, 2026

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

# ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY



*1969–2026 рр.*

Том 60,  
№ 2,  
2026

 ZASLAVSKY<sup>®</sup>  
Publishing house

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

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ



ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

# ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

## Гастроентерологія Gastroenterology

Gastroenterologia

**Збірник наукових статей**

**Заснований у 1969 році**

**Періодичність виходу: 4 рази на рік**

**Том 60, № 2, 2026**

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 60, № 2, 2026

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-journal.com

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 12.05.2026 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.

Рестрація: 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. 12,56.  
Тираж 3000 прим. Зам. 2026-gastro-100.

Видавець Заславський О.Ю.  
oleksandrzaslavsky@gmail.com

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

## Головний редактор — Степанов Юрій Миронович,

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

### Редакційна колегія:

**Bor Serhat**, MD, 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)

**Потабашній 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», 2026  
© Заславський О.Ю., 2026

# ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Gastroenterologia  
Collection of Scientific Articles

Volume 60, № 2, 2026

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-journal.com

Correspondence e-mails:

Department of publishing article

gastro.journal.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 12.05.2026.

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 12,56.  
Circulation 3000 copies. Order 2026-gastro-100.

Publisher Zaslavsky O.Yu.  
oleksandrzaslavsky@gmail.com  
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)

**Gubsko 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)

**Khukhliina 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 Internal 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)

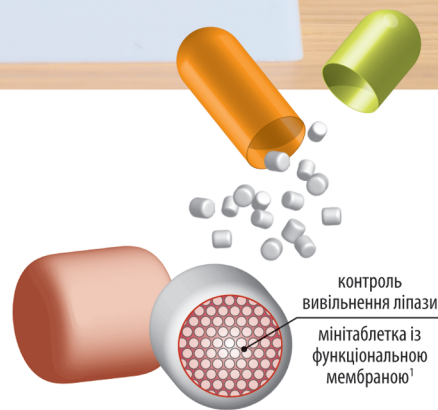
The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», 2026  
© Zaslavsky O.Yu., 2026

# Мезим®

капсули 10000/25000

порошок із підшлункових залоз (свиней)



## ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ПАНКРЕАТИЧНИМИ ФЕРМЕНТАМИ<sup>3</sup>

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

Скорочена інструкція для медичного застосування<sup>2</sup>

**Склад:** 1 капсула тверда містить порошок з підшлункових залоз (свиней), що має мінімальну ліполітичну активність 10000/25000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну амілолітичну активність 9000/22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500/1250 ОД ЄФ (відповідно). **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, м'яса свиней (алергія на свинину). 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.** Дозування визначають індивідуально залежно від ступеня порушення травлення та складу їжі. Не слід перевищувати щоденну дозу ферментів 15000 – 20000 ОД ліпази на кілограм маси тіла. Курс лікування – залежно від характеру та перебігу захворювання. Капсули слід ковтати цілими, запиваючи великою кількістю рідини, бажано під час вживання їжі. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання та ін. Достатніх даних про застосування вагітними жінками немає. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

<sup>1</sup>Jain D, Raturi R, Jain V, Bansal P, Singh R. Recent technologies in pulsatile drug delivery systems. Biomater. 2011 Jul-Sep;1(1):57-65.

<sup>2</sup>Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МЕЗИМ® капсули 10000 / МЕЗИМ® капсули 25000. Р.П. № UA/6763/01/01, № UA/6763/01/02, дата останнього перегляду 11.08.2025.

<sup>3</sup>Brennan GT, Saif MW. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy: A Concise Review. JOP. 2019;20(5):121-125.

Перед застосуванням, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом чинної інструкції для медичного застосування. Інформація про безрецептурний лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників. UA-Mez-27-2025-V1\_press. Затв. 02.10.2025.

Представництво «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ».

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, 7-й поверх. Тел.: +38 (044) 494 33 88. E-mail: berlin-chemie@menarini.com.ua



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**

## Зміст

## Contents

## Оригінальні дослідження

Патологія печінки  
і жовчовивідної системи

- Діденко В.І., Бочаров Г.І., Татарчук О.М.,  
Меланіч С.Л., Ягмур В.В.  
Метаболічні та імунізапальні особливості  
стеатозу підшлункової залози в пацієнтів  
із метаболічно асоційованою стеатотичною  
хворобою печінки в умовах воєнного стану ..... 7
- Галінська А.М., Мальцева О.А., Галінський О.О.  
Вплив стеатозу печінки та підшлункової залози  
на поведінкові реакції щурів  
за умов експерименту та після припинення  
комбінованої дії стеатогенних факторів ..... 14

## Гастроентерологічні захворювання у дітей

- Пушкаренко О.А., Жайворонок М.М., Динник О.Б.,  
Ємець О.Т., Дереш Н.В., Калій В.В.  
Визначення ультразвукових діагностичних  
порогових значень для виявлення  
раннього стеатозу печінки у дітей:  
порівняльна оцінка різних ультразвукових систем  
із використанням MRI-PDFF  
як референтного стандарту ..... 22

## Патологія кишечника

- Губська О.Ю., Ваньчицький А.О., Ткаченко В.І.,  
Кірієнко В.Т., Кузьмінєць А.А., Панін А.В., Денесюк О.Р.  
Синдром подразненого кишечника  
та функціональний запор:  
можливості лікувального харчування  
при розладах кишково-мозкової взаємодії ..... 32
- Подольський Вол.В., Подольський Вас.В.,  
Медведовська Н.В., Осауленко С.В.  
Гастроінтестинальні прояви COVID-19  
у жінок з ендометріозом:  
проспективне обсерваційне  
когортне дослідження ..... 41
- Степанов Ю.М., Будзак І.Я.,  
Горбунцова В.І., Тітова М.В.  
Корекція функціональних розладів  
шлунково-кишкового тракту  
із застосуванням мінеральної води  
Aqua Миргород Detox ..... 50
- Стойкевич М.В., Кленіна І.А.,  
Тарасова Т.С., Петішко О.П.  
Метаболічний профіль у військовослужбовців  
із запальними захворюваннями кишечника ..... 58

## Original Researches

Pathology of Liver  
and Biliary Excretion System

- V.I. Didenko, G.I. Bocharov, O.M. Tatarchuk,  
S.L. Melanich, V.B. Yagmur  
Metabolic and immunoinflammatory features  
of pancreatic steatosis in patients  
with metabolic dysfunction-associated steatotic  
liver disease under martial law ..... 7
- A.M. Halinska, O.A. Maltseva, O.O. Halinskyi  
Impact of liver and pancreatic steatosis  
on behavioral responses in rats under  
experimental conditions and after cessation  
of combined exposure to steatogenic factors ..... 14

## Gastrointestinal Diseases in Children

- O.A. Pushkarenko, M.M. Zhaivoronok, O.B. Dynnyk,  
O.T. Yemets, N.V. Deresh, V.V. Kaliy  
Determination of ultrasound diagnostic  
thresholds for detecting early hepatic  
steatosis in children:  
a comparative evaluation of different  
ultrasound systems using MRI-PDFF  
as the reference standard ..... 22

## Bowel Pathology

- O.Yu. Gubska, A.O. Vanchytskyi, V.I. Tkachenko,  
V.T. Kiriienko, A.A. Kuzminets, A.V. Panin, O.R. Denesiuk  
Irritable bowel syndrome  
and functional constipation:  
therapeutic nutrition options  
for disorders of gut-brain interaction ..... 32
- Vol.V. Podolskyi, Vas.V. Podolskyi,  
N.V. Medvedovska, S.V. Osaulenko  
Gastrointestinal manifestations of COVID-19  
in women with endometriosis:  
a prospective observational  
cohort study ..... 41
- Y.M. Stepanov, I.Y. Budzak,  
V.I. Gorbuntsova, M.V. Titova  
Correction of functional  
gastrointestinal disorders  
using Aqua Myrgorod Detox  
mineral water ..... 50
- M.V. Stoykevich, I.A. Klenina,  
T.S. Tarasova, O.P. Petishko  
Metabolic profile in military personnel  
with inflammatory bowel disease ..... 58

## Огляди та лекції

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Епігенетичний антифібротичний ефект експресії довгих некодуючих РНК <i>lncR-p21, MEG3, H19</i> на розвиток фіброзу при стеатотичній хворобі печінки, асоційованій із метаболічною дисфункцією (систематизований огляд та метааналіз) .....	65
Пролом Н.В., Тарабаров С.О., Бабій О.М., Зеленюк О.В., Адамська І.М., Шевченко О.Д. Підходи до діагностики й лікування передракових станів товстої кишки (огляд літератури та власні клінічні спостереження) .....	76
Ступницький А.І., Ступницька Н.Д., Коршовський І.Л., Козак Я.Р., Гречин І.Т., Гула Г.В., Козяк І.Б., Кузьмінов Ю.Б. Особливості діагностики та можливості ендоскопічного лікування кавернозних гемангіом шийного відділу стравоходу: клінічний випадок і огляд літератури .....	86
Шевцова О.М. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба та надлишкова маса тіла: сучасні уявлення про механізми формування. Роль метаболічних фенотипів ожиріння. Частина 1 .....	93

## Reviews and Lectures

A.E. Abaturov, A.O. Nikulina Epigenetic antifibrotic effect of expression of long noncoding RNAs <i>lncR-p21, MEG3, H19</i> on the development of fibrosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (systematic review and meta-analysis) .....	65
N.V. Prolom, S.O. Tarabarov, O.M. Babii, O.V. Zeleniuk, I.M. Adamska, O.D. Shevchenko Approaches to the diagnosis and treatment of precancerous conditions of the colon (literature review and own clinical observations) .....	76
A.I. Stupnytskyy, N.D. Stupnytska, I.L. Korshovskyi, Ya.R. Kozak, I.T. Hrechyn, H.V. Hula, I.B. Kozyak, Yu.B. Kuzminov Features of diagnosis and opportunities for endoscopic treatment of a cervical esophageal cavernous hemangioma: a case report and review of literature .....	86
O.M. Shevtsova Gastroesophageal reflux disease and excess body weight: current understanding of the mechanisms of development. The role of metabolic phenotypes of obesity. Part 1 .....	93

## Історія медицини

Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В. Успіхи братів Вербових у медицині, літературі та малярстві .....	102
---	-----

## History of Medicine

M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov Success of the Verbov brothers in medicine, literature and painting .....	102
---	-----

## Metabolic and immunoinflammatory features of pancreatic steatosis in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease under martial law

**Abstract. Background.** Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is a systemic metabolic disorder accompanied by extrahepatic involvement, including pancreatic steatosis. Under martial law, chronic psychoemotional stress, sleep disturbances, and dietary irregularities may aggravate insulin resistance and systemic inflammation. However, the metabolic and immunoinflammatory features of pancreatic steatosis in this category of patients remain insufficiently studied. The purpose was to determine the metabolic and immunoinflammatory features of pancreatic steatosis in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease under martial law. **Materials and methods.** A total of 45 patients with MASLD were examined and divided into 3 groups depending on the degree of pancreatic steatosis: group I included 7 patients, group II included 31 patients, and group III included 7 patients; the control group consisted of 20 apparently healthy individuals. Serum levels of C-peptide, insulin, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , and TGF- $\beta$ 1 were determined; insulin resistance was assessed using HOMA-IR, and fecal elastase-1 levels were also measured. All patients underwent shear wave elastography and steatometry using the Soneus P7 device (Kharkiv, Ukraine) with assessment of liver and pancreatic parenchymal stiffness and the ultrasound attenuation coefficient. **Results.** HOMA-IR values > 3.0 were detected in 42.9 % of patients in group I, in 51.6 % in group II, and in 28.6 % in group III. Median HOMA-IR was 1.4 times higher than control values in group I and 1.5 times higher in group II ( $p < 0.05$ ). Fasting glucose content was significantly higher than control one. Progression of pancreatic steatosis was accompanied by a decrease in C-peptide levels, indicating a reduction in the functional reserve of the endocrine pancreas with more pronounced pancreatic involvement. The immunoinflammatory profile in patients with pancreatic steatosis was characterized by increased IL-6, TNF- $\alpha$ , and the TNF- $\alpha$ /IL-10 ratio, reflecting the predominance of a proinflammatory response in the formation of pancreatic involvement in MASLD. Increased TGF- $\beta$ 1 levels in all study groups indicate activation of profibrotic mechanisms and suggest that pancreatic steatosis in MASLD has not only a metabolic but also a structural-remodeling nature. **Conclusions.** Pancreatic steatosis in patients with MASLD under martial law is associated with insulin resistance, proinflammatory cytokine activation, and profibrotic changes. The most pronounced metabolic and immunoinflammatory disorders are characteristic of grade 1–2 pancreatic steatosis, whereas in grade 3, signs of functional pancreatic exhaustion become more evident. **Keywords:** metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; insulin resistance; inflammation; pancreas

### Introduction

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is currently considered in modern gastroenterology not only as the most common chronic liver disease but also as a systemic metabolic disorder closely associated with obesity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, and chronic low-grade inflammation [1–4]. Under martial law, the course of this disease may be additionally

modified by chronic psychoemotional stress, sleep disturbances, changes in dietary patterns, and reduced or unstable physical activity, all of which may aggravate insulin resistance, systemic inflammation, and metabolic maladaptation. The systemic nature of MASLD determines its extrahepatic significance, since metabolic dysregulation in this disease involves other target organs, particularly the pancreas [1, 3, 4]. In this context, pancreatic steatosis is no longer of secondary

importance as an imaging finding and acquires independent clinical significance as a marker of fat accumulation and progression of systemic metabolic pathology [5, 6].

In recent years, pancreatic steatosis has increasingly been described as a component of metabolic pancreatic disease. This approach is based on evidence linking fatty infiltration of the pancreas with abdominal obesity, insulin resistance, metabolic syndrome,  $\beta$ -cell dysfunction, and the risk of further pancreatic complications [5, 7, 8]. At the same time, pancreatic steatosis is not a simple reflection of hepatic steatosis. Current studies show that the degree of fatty infiltration of the liver and pancreas may not coincide, while pancreatic steatosis itself may have its own clinical and pathogenetic significance [5, 6, 9]. This provides a basis for considering it not merely as a concomitant phenomenon in MASLD, but as a separate metabolic phenotype requiring independent analysis [5–9].

One of the key links connecting MASLD and pancreatic steatosis is insulin resistance. It creates conditions for excessive influx of free fatty acids into non-adipose tissues, intracellular lipid accumulation, impaired insulin signaling, and metabolic overload of  $\beta$ -cells [2, 3, 10, 11]. Lipotoxicity arising under these conditions is not only a consequence of impaired lipid metabolism but also an independent mechanism of pancreatic injury, contributing to reduced endocrine reserve and aggravation of metabolic disturbances [10–12]. Therefore, assessment of fasting glucose, HOMA-IR, and C-peptide in patients with pancreatic steatosis has not only laboratory but also pathogenetic significance [10, 11].

The immunoinflammatory component of MASLD is equally important. It has now been established that metabolic overload of the liver and ectopic fat accumulation are accompanied by activation of a systemic inflammatory response, with increased levels of IL-6, TNF- $\alpha$ , and other mediators that not only reflect inflammatory activity but also directly aggravate insulin resistance, lipogenesis, and cellular injury [10, 12–15]. IL-6 and TNF- $\alpha$  are considered key cytokines of immunometabolic interaction, since they maintain the vicious circle between metabolic dysfunction and chronic inflammation [10, 13–15]. For patients with MASLD, this is of particular importance, because against the background of pancreatic steatosis, proinflammatory activation may reflect not only systemic metabolic imbalance but also the involvement of the pancreas in the general pathological process [5, 10, 13, 15].

Along with proinflammatory cytokines, TGF- $\beta$ 1 plays an important role in the pathogenesis of MASLD progression and associated pancreatic involvement. Unlike IL-6 and TNF- $\alpha$ , which primarily characterize the active phase of inflammation, TGF- $\beta$ 1 reflects activation of profibrotic mechanisms, extracellular matrix remodeling, and the transition from functional disorders to structural injury [11, 15]. Clinically, this means that increased TGF- $\beta$ 1 in patients with MASLD may be a marker not only of disease activity but also of an unfavorable course with tissue remodeling and potential fibrosis [11, 13, 14]. At the same time, combined assessment of IL-6, TNF- $\alpha$ , and TGF- $\beta$ 1 makes it possible to characterize not isolated laboratory deviations but an integral immunoinflammatory-profibrotic contour of the pathological process [10, 13–15].

Special attention should be paid to patients exposed to stress factors related to the war in Ukraine. Chronic psychoemotional stress, sleep disturbances, changes in dietary patterns, and unstable physical activity may aggravate insulin resistance, obesity, systemic inflammation, and other metabolic disorders [16–18]. In this regard, the study of pancreatic steatosis in such patients with MASLD is an important issue, as it allows clarification of the metabolic and immunoinflammatory mechanisms accompanying the development of pancreatic steatosis [18–20].

Despite the accumulation of data on MASLD and pancreatic steatosis, a number of questions remain unresolved. It remains insufficiently studied how carbohydrate metabolism parameters, functional pancreatic status, and immunoinflammatory response change depending on the degree of pancreatic steatosis in patients with MASLD. The number of studies in which pancreatic steatosis is assessed not only as a morphological feature but also as a condition associated with insulin resistance, proinflammatory cytokine activation, and profibrotic disorders remains limited [5–13]. Therefore, the study of the metabolic and immunoinflammatory features of pancreatic steatosis in patients with MASLD under martial law is a relevant direction that may expand current understanding of the systemic nature of this disease and deepen approaches to evaluating the pancreatic component of metabolic pathology [1, 5, 7, 10–13].

**The purpose** of the study was to determine the metabolic and immunoinflammatory features of pancreatic steatosis in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease under martial law.

## Materials and methods

The study included 45 patients with MASLD who were treated at the SI “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”. The diagnosis of MASLD was established according to the EASL 2023 criteria. All examined patients were divided into three groups depending on the degree of pancreatic steatosis: group I consisted of 7 patients with grade 1 pancreatic steatosis, group II included 31 patients with grade 2 pancreatic steatosis, and group III included 7 patients with grade 3 pancreatic steatosis. Among the examined patients, there were 25 men (55.6 %) and 20 women (44.4 %); the mean age was  $(51.53 \pm 1.93)$  years. The control group consisted of 20 apparently healthy individuals. The degrees of fatty degeneration, or pancreatic steatosis, were established according to sonographic examination data. Grade I was determined when pancreatic echogenicity was slightly higher than kidney echogenicity; grade II was determined when pancreatic echogenicity was increased but lower than the echogenicity of retroperitoneal fat; grade III, the maximum degree of steatosis, was determined when pancreatic echogenicity was similar to or even higher than that of retroperitoneal fat [21, 22].

Only patients who signed informed consent and met the inclusion criteria without having any exclusion criteria were enrolled in the study. Inclusion criteria were as follows: patient age from 18 to 65 years; presence of MASLD; signs of hepatic steatosis according to liver elastometry and elastography. Exclusion criteria were as follows: competing liver diseases (viral, alcoholic, autoimmune, biliary, etc.); severe

lesions of other organs and systems; endocrine pathology, including insulin-dependent and decompensated non-insulin-dependent type I and type II diabetes mellitus.

The study was conducted in compliance with the basic bioethical provisions of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine dated 04.04.1997 and the Declaration of Helsinki of the World Medical Association on ethical principles for medical research involving human subjects. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of the SI “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” (extract from protocol No. 2 dated 19.04.2024).

Serum levels of IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, C-peptide, and insulin were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The ELISA principle was based on quantitative antigen determination using the “sandwich” method with specific antibodies. The studies were performed according to the instructions for each test kit. The following reagent kits were used: LDN Labor Diagnostika (Germany) for determination of TNF- $\alpha$  and IL-6; Wuhan Fine Test Biotech (China) for determination of IL-10 and TGF- $\beta$ 1; and DiaMetra (Italy) for determination of insulin. Insulin resistance was calculated using the HOMA-IR index according to the formula: HOMA-IR = fasting glucose (mmol/L)  $\times$  fasting insulin ( $\mu$ U/mL) / 22.5.

Fecal pancreatic elastase-1 levels were determined using test systems produced by ScheBo Biotech AG (Germany).

To characterize lipid metabolism, serum total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and very-low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) were determined using Cormay biotest kits (Poland). The atherogenic index was calculated according to Friedewald.

All patients underwent shear wave elastography and steatometry using the Soneus P7 device (Kharkiv, Ukraine), with assessment of liver and pancreatic parenchymal stiffness and the ultrasound attenuation coefficient.

Statistical data processing was performed using Statistica 6.1 software. All initial data obtained during the study were entered into a database created using Microsoft Excel spreadsheets to optimize mathematical processing. The conformity of quantitative variables to normal distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test, and equality of variances was assessed using Levene’s test. Quantitative data

are presented as median (Me) and interquartile range (Q1; Q3). Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis tests were used to compare continuous data between groups. Relationships between variables were analyzed using correlation analysis with calculation of Spearman rank correlation coefficients (r).

## Results

The obtained results showed that with increasing degree of pancreatic steatosis, changes were observed both in the functional state of the organ and in metabolic parameters; however, these changes were heterogeneous. The most pronounced manifestations of insulin resistance were detected in patients with grade 1 and grade 2 pancreatic steatosis, whereas in grade 3, signs of reduced secretory potential of the pancreas became more evident.

Analysis of pancreatic functional status showed that exocrine pancreatic function remained preserved in all patients of group I, in 93.5 % of patients of group II, and in 71.4 % of patients of group III. At the same time, severe exocrine pancreatic insufficiency was found in 6.5 % of patients of group II and in 28.6 % of patients of group III. C-peptide levels in patients with MASLD significantly decreased with increasing degree of pancreatic steatosis, as confirmed by the Kruskal-Wallis test ( $p = 0.044$ ). Thus, C-peptide content was significantly lower in patients of group III — 1.8 times lower ( $p < 0.05$ ) compared with group I and the control group. Correlations were also found between C-peptide and insulin levels ( $r = +0.503$ ;  $p = 0.001$ ), HOMA-IR ( $r = +0.544$ ;  $p < 0.001$ ), and pancreatic parenchymal stiffness ( $r = -0.323$ ;  $p = 0.042$ ).

Carbohydrate metabolism parameters also showed intergroup differences (Table 2). HOMA-IR values exceeding 3.0 were detected in 42.9 % of patients in group I, 51.6 % of patients in group II, and 28.6 % of patients in group III. Median HOMA-IR values were significantly higher than control values: 1.4 times higher in group I and 1.5 times higher in group II ( $p < 0.05$ ), whereas in group III this parameter did not reach a comparable level of severity. Fasting glucose levels were significantly increased in all three groups compared with the control group, while the highest insulin values were recorded in patients of group II. In the entire sample, a direct correlation was found between HOMA-IR and insulin levels ( $r = +0.867$ ;  $p < 0.01$ ), body mass index ( $r = +0.305$ ;  $p = 0.047$ ), liver ultrasound attenuation coefficient

**Table 1 — Parameters of pancreatic functional status in patients with MASLD, Me (Q1; Q3)**

Parameters	Group I (n = 7)	Group II (n = 31)	Group III (n = 7)	Control group (n = 20)
C-peptide, ng/mL	1.1 (0.9; 1.7)**	0.9 (0.7; 1.2)	0.6 (0.5; 0.8)*	1.1 (0.9; 1.3)
Elastase-1, $\mu$ g/g	606.3 (498.1; 698.5)	624.8 (528.1; 743.3)	386.6 (312.9; 651.4)	533.0 (386.6; 578.0)

**Notes (here and in Table 2):** \* —  $p < 0.05$ , significance of changes compared with the control group; \*\* —  $p < 0.05$ , significance of changes compared with group III.

**Table 2 — Parameters of carbohydrate metabolism in patients with MASLD, Me (Q1; Q3)**

Parameters	Group I (n = 7)	Group II (n = 31)	Group III (n = 7)	Control group (n = 20)
Insulin, $\mu$ U/mL	11.6 (5.5; 15.8)	13.0 (9.3; 15.5)	8.2 (4.7; 13.9)	11 (2.3; 19.4)
Fasting glucose, mmol/L	5.4 (5.1; 5.7)*	5.4 (5.3; 5.8)*	5.0 (4.9; 5.3)*	4.4 (4.1; 4.7)
HOMA-IR	3.0 (1.1; 3.5)	3.1 (2.1; 4.1)*. **	1.8 (1.1; 3.2)	2.1 (1.4; 2.8)

cient ( $r = +0.352$ ;  $p = 0.022$ ), changes in pancreatic thickness ( $r = +0.358$ ;  $p = 0.018$ ), and changes in the pancreatic tail ( $r = +0.368$ ;  $p = 0.017$ ). In addition, HOMA-IR was associated with the degree of hepatic steatosis ( $r = +0.366$ ;  $p = 0.017$ ). The obtained data indicate that carbohydrate metabolism disorders in the form of insulin resistance are most characteristic of patients with MASLD and grade 1 and grade 2 pancreatic steatosis.

Analysis of the cytokine profile showed that patients with MASLD and pancreatic steatosis had pronounced changes in the proinflammatory arm of the immune response (Table 3). Median serum IL-6 levels in patients of groups I, II, and III exceeded control values by 21.7 times ( $p < 0.05$ ), 3.3 times ( $p < 0.05$ ), and 1.5 times ( $p > 0.05$ ), respectively. At the same time, IL-6 levels in patients with MASLD significantly decreased with increasing degree of pancreatic steatosis, as established by the Kruskal-Wallis test ( $\chi^2 = 9.669$ ;  $p = 0.008$ ). Thus, IL-6 levels in patients of group I were significantly higher by 6.5 times ( $p < 0.05$ ) and 14.1 times ( $p < 0.05$ ) compared with groups II and III, respectively. Correlation analysis revealed associations between IL-6 levels and TNF- $\alpha$  ( $r = +0.830$ ;  $p = 0.001$ ), insulin levels ( $r = +0.414$ ;  $p = 0.0001$ ), triglycerides ( $r = +0.319$ ;  $p = 0.049$ ), and pancreatic elastase content ( $r = -0.585$ ;  $p = 0.004$ ). A similar direction of changes was established for TNF- $\alpha$ . Its concentration was significantly higher by 21.8 times ( $p < 0.05$ ) in patients of group I, by 6.2 times ( $p < 0.05$ ) in patients of group II, and by 5.0 times ( $p < 0.05$ ) in patients of group III compared with the control group. In contrast, median IL-10 levels in the examined patients did not differ significantly from control values. Assessment of the TNF- $\alpha$ /IL-10 ratio showed a shift in the cytokine balance toward proinflammatory activation. TGF- $\beta$ 1 levels exceeded control values in all study groups.

Analysis of lipid metabolism parameters in patients with MASLD and concomitant pancreatic steatosis demonstrated pronounced disturbances in the serum lipid spectrum compared with the control group (Table 4). Patients of groups I and II developed an atherogenic type of dyslipidemia, characterized by increased TC, TG, LDL-C, and VLDL-C against the background of decreased HDL-C and increased atherogenic index. In group III, lipid disturbances were less pronounced.

### Discussion

The obtained results indicate that pancreatic steatosis in patients with MASLD under martial law in Ukraine should be considered not as an isolated imaging sign, but as a manifestation of systemic metabolic dysregulation that extends beyond the liver and involves the pancreas as a target organ [1–6]. This approach is consistent with current concepts of pancreatic steatosis as a component of metabolic pancreatic disease closely associated with insulin resistance, obesity, ectopic fat accumulation, and chronic low-grade inflammation [1, 3, 5, 6]. At the same time, the incomplete correspondence between the degree of hepatic and pancreatic steatosis described in current studies indicates that pancreatic steatosis has its own clinical significance and cannot be considered merely a secondary reflection of the hepatic process [2, 4].

The changes in fasting glucose, HOMA-IR, and C-peptide identified in our study should be interpreted within the framework of the lipotoxic mechanism. Fat accumulation in the pancreas is associated with an excess of free fatty acids, impaired insulin signaling, mitochondrial dysfunction, and functional overload of  $\beta$ -cells [1, 3, 10, 11]. Therefore, the combination of insulin resistance with a subsequent decrease in C-peptide may reflect a sequential transition from metabolic overload to exhaustion of the endocrine reserve of the pan-

**Table 3 — Cytokine status parameters in patients with MASLD, Me (Q1; Q3)**

Parameters	Group I (n = 7)	Group II (n = 31)	Group III (n = 7)	Control group (n = 20)
IL-6, pg/mL	52 (23.5; 72.0)*, **, #	8.0 (5.0; 17.3)*	3.7 (1.7; 5.3)	2.3 (0.2; 5.2)
IL-10, pg/mL	19.0 (18.0; 19.9)	20.2 (18.0; 26.6)	25.0 (18.9; 55.6)	23.7 (14.3; 33.7)
TNF- $\alpha$ , pg/mL	10.9 (8.3; 14.9)*, **, #	3.1 (2.3; 3.8)*	2.5 (2.0; 3.4)*	0.5 (0.1; 3.8)
TGF- $\beta$ 1, pg/mL	2264 (1464; 2378)*	1762 (1013.1; 2487.0)*	1632.8 (1260.4; 2169.4)*	971.9 (859.2; 1016.0)
TNF- $\alpha$ /IL-10	0.58 (0.43; 0.75)*	0.16 (0.11; 0.21)	0.10 (0.08; 0.09)	0.07 (0.06; 0.09)

Notes: \* —  $p < 0.05$ , significance of changes compared with the control group; \*\* —  $p < 0.05$ , significance of changes compared with group III; # —  $p < 0.05$ , significance of changes compared with group II.

**Table 4 — Biochemical parameters of serum lipid metabolism in patients with MASLD and pancreatic steatosis, Me (Q1; Q3)**

Parameters	Control value (n = 20)	Group I (n = 7)	Group II (n = 31)	Group III (n = 7)
TC, mmol/L	4.28 (4.01; 4.55)	5.65 (4.90; 6.38)**	5.74 (5.32; 6.35)***	4.65 (3.97; 5.08)#
TG, mmol/L	0.54 (0.50; 0.62)	1.38 (1.0; 1.99)***	1.69 (1.22; 2.14)***	1.12 (0.97; 1.28)*
HDL-C, mmol/L	1.64 (1.42; 1.68)	1.55 (1.4; 1.62)	1.37 (1.22; 1.61)	1.43 (1.22; 1.59)
LDL-C, mmol/L	2.63 (2.56; 2.97)	3.43 (2.62; 3.88)*	3.55 (3.33; 4.01)	1.89 (1.58; 2.79)#
VLDL-C, mmol/L	0.34 (0.17; 0.36)	0.63 (0.46; 0.91)*	0.78 (0.56; 0.98)***	0.52 (0.45; 0.59)
AI	1.89 (1.74; 2.61)	2.88 (2.09; 3.42)*	3.21 (2.47; 3.93)*	1.83 (1.41; 3.66)

Notes: \* —  $p < 0.05$ ; \*\* —  $p < 0.01$ ; \*\*\* —  $p < 0.001$ , significance of changes between patient parameters compared with the control group; # —  $p < 0.05$ , significance of changes between groups II and III.

creas. This interpretation has practical significance, as it allows pancreatic steatosis in patients with MASLD to be considered an early marker not only of systemic metabolic risk but also of potential deterioration of endocrine organ function [1, 2, 10].

The immunoinflammatory component of the observed changes is equally important. Increased IL-6, TNF- $\alpha$ , and the TNF- $\alpha$ /IL-10 ratio indicate that pancreatic involvement in MASLD develops under conditions of persistent proinflammatory activation [13–15]. According to current data, TNF- $\alpha$  and IL-6 not only reflect inflammatory activity but also directly maintain insulin resistance, enhance lipogenesis, influence insulin signaling pathways, and contribute to the progression of metabolic injury [12–14]. Therefore, the combination of insulin resistance with increased proinflammatory cytokines identified in our cohort should be considered a single immunometabolic contour, within which metabolic overload aggravates inflammation, while inflammation, in turn, stabilizes metabolic dysfunction [7, 8, 10].

The increase in TGF- $\beta$ 1 deserves separate attention. Unlike IL-6 and TNF- $\alpha$ , which primarily characterize the active proinflammatory phase, TGF- $\beta$ 1 reflects activation of profibrotic mechanisms and tissue remodeling [13, 16, 23]. This suggests that in patients with MASLD under martial law, pancreatic steatosis is accompanied not only by functional and metabolic changes but also by the formation of a microenvironment favorable for structural injury and fibrosis progression. This link adds clinical weight to the obtained results, as it shifts pancreatic steatosis from the category of “concomitant fatty infiltration” to the plane of a potentially progressive pathological process [1, 7–9].

Another important aspect is that the detected changes do not appear strictly linear. Our data suggest that early and moderate degrees of pancreatic steatosis are mainly associated with an insulin-resistant inflammatory phenotype, whereas in more pronounced pancreatic involvement, signs of functional exhaustion become more important. This may explain why not all metabolic and immunoinflammatory parameters increase in parallel with the degree of pancreatic steatosis. This is one of the main scientific positions of the study: progression of pancreatic steatosis in MASLD is not a simple quantitative increase in the same changes, but rather reflects a shift in dominant pathophysiological mechanisms — from active immunometabolic overload to functional tissue exhaustion [1, 2, 7, 10].

For a sample that included servicemen, the identified patterns may have particular significance. Chronic psychoemotional stress characteristic of military service is considered a factor capable of aggravating insulin resistance, proinflammatory activation, and neuroendocrine maladaptation [13, 14]. Although our study did not aim to directly investigate stress biomarkers, the military context itself should be regarded as a potential modifier of the identified metabolic and immunoinflammatory disorders. This expands the practical significance of the results and substantiates the need for comprehensive monitoring of not only the hepatic but also the pancreatic component of MASLD in patients. Martial law conditions may act as an additional modifying factor of metabolic and immunoinflammatory disorders in patients with MASLD, increasing the severity of insulin resistance, systemic inflammation, and maladaptive changes.

Thus, the obtained data allow pancreatic steatosis in patients with MASLD under martial law to be considered a clinically significant manifestation of systemic immunometabolic remodeling, within which insulin resistance, proinflammatory cytokine activation, and profibrotic shifts form a single pathogenetic contour. This is the scientific value of our results: they show that pancreatic steatosis in this category of patients has not merely descriptive but mechanistic significance and may be used as an additional marker of an unfavorable course of the metabolic process.

**Study limitations.** When interpreting the results, limitations of the design and sample should be taken into account. The study included 45 patients with MASLD and 10 individuals in the control group. The groups were unequal in size: groups I and III included 7 patients each, whereas group II included 31 patients. This may have reduced the statistical power of intergroup comparisons, especially for patients with grade 1 and grade 3 pancreatic steatosis. The study had an observational cross-sectional design; therefore, the identified associations between pancreatic steatosis, insulin resistance, cytokine profile, and profibrotic markers do not allow conclusions to be drawn regarding causal relationships. No multivariate adjustment was performed for body mass index, presence of diabetes mellitus, medication therapy, duration of MASLD, or comorbid pathology. Assessment of pancreatic steatosis was based on sonographic criteria. This method is accessible for clinical practice; however, it is inferior to quantitative imaging methods, particularly MRI with fat fraction assessment. Another limitation is the single-center nature of the study, as all patients were examined in one specialized institution. The obtained results require further confirmation in multicenter prospective studies with larger and more balanced samples.

## Conclusions

Under martial law, pancreatic steatosis in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease is associated with pronounced metabolic disorders, primarily changes in carbohydrate metabolism and the development of insulin resistance. The most pronounced manifestations of insulin resistance were established in patients with grade 1 and grade 2 pancreatic steatosis.

Progression of pancreatic steatosis was accompanied by a decrease in C-peptide levels, indicating a reduction in the functional reserve of the endocrine pancreas with more pronounced pancreatic involvement. The immunoinflammatory profile in patients with pancreatic steatosis was characterized by increased IL-6, TNF- $\alpha$ , and the TNF- $\alpha$ /IL-10 ratio, reflecting the predominance of a proinflammatory response in the formation of pancreatic involvement in MASLD. Increased TGF- $\beta$ 1 levels in all study groups indicate activation of profibrotic mechanisms and suggest that pancreatic steatosis in MASLD has not only a metabolic but also a structural-remodeling nature.

In patients with grade 1–2 pancreatic steatosis, more pronounced disorders compared with grade 3 may indicate that early and moderate stages of this lesion correspond to a phase of active immunometabolic overload, whereas more severe pancreatic steatosis is associated with the development of functional exhaustion and pancreatic tissue remodeling.

## References

1. Israelsen M, Francque S, Tsochatzis EA, Krag A. Steatotic liver disease. *Lancet*. 2024;404(10464):1761-1778. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01811-7.
2. Huh Y, Cho YJ, Nam GE. Recent Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Obes Metab Syndr*. 2022;31(1):17-27. doi: 10.7570/jomes20201.
3. Sahu P, Chhabra P, Mehendale AM. A Comprehensive Review on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus*. 2023;15(12):e50159. doi: 10.7759/cureus.50159.
4. Abdelhameed F, Kite C, Lagojda L, et al. Non-invasive Scores and Serum Biomarkers for Fatty Liver in the Era of Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A Comprehensive Review From NAFLD to MAFLD and MASLD. *Curr Obes Rep*. 2024;13(3):510-531. doi: 10.1007/s13679-024-00574-z.
5. Caldart F, de Pretis N, Luchini C, Ciccocioppo R, Frulloni L. Pancreatic steatosis and metabolic pancreatic disease: a new entity? *Intern Emerg Med*. 2023;18(8):2199-2208. doi: 10.1007/s11739-023-03364-y.
6. Ulasoglu C, Tekin ZN, Akan K, Yavuz A. Does Nonalcoholic Pancreatic Steatosis Always Correlate with Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Clin Exp Gastroenterol*. 2021;14:269-275. doi: 10.2147/CEG.S317340.
7. Vujasinovic M, Ebrahimi F, Roelstraete B, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Pancreatic Disease — A Population-Based Nationwide Cohort and Sibling-Controlled Study. *United European Gastroenterol J*. 2025;13(2):247-256. doi: 10.1002/ueg2.12761.
8. Dite P, Solil D, Precechtelova M, et al. Metabolic Syndrome and Non-alcoholic Fatty Pancreas Disease. *Bratisl Med J*. 2025;126:1190-1195. doi: 10.1007/s44411-025-00173-x.
9. Fung HC, Meneses JP, Surendran N, et al. Assessing Pancreatic Fat and Its Correlation with Liver Fat in Suspected MASLD Patients Using Advanced Deep Learning Techniques from MRI Images. *Appl Sci*. 2024;14(24):11924. doi: 10.3390/app142411924.
10. Fontes-Cal TCM, Mattos RT, Medeiros NI, et al. Crosstalk Between Plasma Cytokines, Inflammation, and Liver Damage as a New Strategy to Monitoring NAFLD Progression. *Front Immunol*. 2021;12:708959. doi: 10.3389/fimmu.2021.708959.
11. Yazıcı D, Demir SÇ, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity, and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol*. 2024;1460:391-430. doi: 10.1007/978-3-031-63657-8\_14.
12. Al-Mansoori L, Al-Jaber H, Prince MS, Elrayess MA. Role of Inflammatory Cytokines, Growth Factors and Adipokines in Adipogenesis and Insulin Resistance. *Inflammation*. 2022;45(1):31-44. doi: 10.1007/s10753-021-01559-z.
13. Marques P, Francisco V, Martínez-Arenas L, et al. Overview of Cellular and Soluble Mediators in Systemic Inflammation Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2313. doi: 10.3390/ijms24032313.
14. Lee KC, Wu PS, Lin HC. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(1):77-98. doi: 10.3350/cmh.2022.0237.
15. Vachliotis ID, Polyzos SA. The Intriguing Roles of Cytokines in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Narrative Review. *Curr Obes Rep*. 2025;14(1):65. doi: 10.1007/s13679-025-00657-5.
16. Savulescu-Fiedler I, Mihalcea R, Dragosloveanu S, et al. The Interplay between Obesity and Inflammation. *Life (Basel)*. 2024;14(7):856. doi: 10.3390/life14070856.
17. Li S, Zou T, Chen J, Li J, You J. Fibroblast Growth Factor 21: An Emerging Pleiotropic Regulator of Lipid Metabolism and the Metabolic Network. *Genes Dis*. 2023;11(3):101064. doi: 10.1016/j.gendis.2023.06.033.
18. Alotiby A. Immunology of Stress: A Review Article. *J Clin Med*. 2024;13(21):6394. doi: 10.3390/jcm13216394.
19. Kivimäki M, Bartolomucci A, Kawachi I. The multiple roles of life stress in metabolic disorders. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(1):10-27. doi: 10.1038/s41574-022-00746-8.
20. Navarro MDC, Gálvez I, Hinchado MD, et al. Immunoneuroendocrine, Stress, Metabolic, and Behavioural Responses in High-Fat Diet-Induced Obesity. *Nutrients*. 2024;16(14):2209. doi: 10.3390/nu16142209.
21. Lee JS, Kim SH, Jun DW, et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol*. 2009;15:1869-75.
22. Marks WM, Filly RA, Callen PW. Ultrasonic evaluation of normal pancreatic echogenicity and its relationship to fat deposition. *Radiology*. 1980;137:475-9.
23. Didenko VI, Klenina IA, Tatarchuk OM, Hrabovska OI, Petishko OP. Specificities of lipotoxicity of free fatty acids and cytokine profile in patients with chronic diffuse liver diseases. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2021;13(1):3-9. doi: 10.15421/022201.

Received 24.03.2025

Revised 21.04.2026

Accepted 07.05.2026

## Information about the authors

V.I. Didenko, MD, DSc, PhD, Senior Researcher, Deputy Director for Research, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: vladdidenko23@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8953-396X>

G.I. Bocharov, Research Fellow, Department of Liver and Pancreas Diseases, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: genadoctor.gastro@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6989-7181>

O.M. Tatarchuk, PhD in Biological Sciences, Senior Researcher, Senior Research Fellow of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: om\_tat@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-0672-972X>

S.L. Melanich, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Department of Liver and Pancreas Diseases, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: svmelanich@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3756-8882>

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

**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.

**Financial support.** 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 research project "To study the clinical, biochemical, and structural features of pancreatic steatosis in servicemen of the Armed Forces of Ukraine with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and to improve its treatment". All patients signed informed consent to participate in this study.

**Authors' contribution.** V.I. Didenko — study design; G.I. Bocharov — writing the article; O.M. Tatarchuk — analysis of enzyme-linked immunosorbent assay data, editing the article; S.L. Melanich — patient selection, writing the article; V.B. Yagmur — patient selection, writing the article, statistical processing of the material.

Діденко В.І., Бочаров Г.І., Татарчук О.М., Меланіч С.Л., Ягмур В.Б.  
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

### Метаболічні та імунзапальні особливості стеатозу підшлункової залози в пацієнтів із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки в умовах воєнного стану

**Резюме. Актуальність.** Метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП) є системним метаболічним розладом, що супроводжується позапечінковими ураженнями, зокрема стеатозом підшлункової залози. В умовах воєнного стану хронічне психоемоційне навантаження, порушення сну та харчового режиму можуть посилювати інсулінорезистентність і системне запалення. Однак метаболічні й імунзапальні особливості стеатозу підшлункової залози в цієї категорії пацієнтів залишаються недостатньо вивченими. **Мета:** встановити метаболічні й імунзапальні особливості стеатозу підшлункової залози в осіб із метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки в умовах воєнного стану. **Матеріали та методи.** Обстежено 45 пацієнтів із МАСХП, яких розподілено на 3 групи залежно від ступеня стеатозу підшлункової залози: I група — 7 пацієнтів, II — 31, III — 7; контрольну групу становили 20 практично здорових осіб. Визначали рівні С-пептиду, інсуліну, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1; інсулінорезистентність оцінювали за НОМА-IR, також вимірювали рівень еластази-1 в калі. Усім хворим виконували зсувнохвильову еластографію та стеатометрію на апараті SonoScape P7 (Харків, Україна) з визначенням жорсткості паренхіми печінки й підшлункової залози, коефіцієнта затухання амплітуди ультразвуку. **Результати.** НОМА-IR > 3,0 зафіксовано у 42,9 % хворих I групи, у 51,6 % — II та у 28,6 % — III групи. Медіанні параметри НОМА-IR були

вищими за контрольні в 1,4 раза в I групі та в 1,5 раза в II групі ( $p < 0,05$ ). Рівень глюкози натще був вірогідно вище показників контролю. Прогресування стеатозу підшлункової залози супроводжувалося зниженням рівня С-пептиду, що свідчить про зменшення функціонального резерву ендокринної частини підшлункової залози при більш вираженому її ураженні. Імунзапальний профіль у хворих зі стеатозом підшлункової залози характеризувався зростанням умісту IL-6, TNF- $\alpha$  та співвідношення TNF- $\alpha$ /IL-10, що відображає домінування прозапальної відповіді у формуванні панкреатичного ураження при МАСХП. Підвищення рівня TGF- $\beta$ 1 у всіх досліджуваних групах вказує на активацію профібротичних механізмів і свідчить, що стеатоз підшлункової залози при МАСХП має не лише метаболічний, а й структурно-ремоделюючий характер. **Висновки.** Стеатоз підшлункової залози в пацієнтів із МАСХП в умовах воєнного стану асоціюється з інсулінорезистентністю, прозапальною цитокіновою активацією та профібротичними зрушеннями. Найбільш виражені метаболічні й імунзапальні розлади характерні для 1–2 ступеня стеатозу підшлункової залози, тоді як при 3 ступені більш помітними стають ознаки функціонального виснаження цього органа. **Ключові слова:** метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки; інсулінорезистентність; запалення; підшлункова залоза

UDC 616.36-003.826:612.821:599.323.4

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.60.2.2026.721>

A.M. Halinska, O.A. Maltseva, O.O. Halinskyi

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

## Impact of liver and pancreatic steatosis on behavioral responses in rats under experimental conditions and after cessation of combined exposure to steatogenic factors

**Abstract. Background.** Metabolically associated steatotic liver diseases are considered a multisystem phenotype of cardiometabolic risk with potential neurobehavioral consequences. Increasing attention is being paid to pancreatic steatosis as a manifestation of ectopic fat accumulation associated with insulin resistance and possible impairment of endocrine and exocrine functions. Combined models of high-fat, high-carbohydrate loading and chronic stress enable the reproduction of complex metabolic dysregulation and the assessment of systemic effects and their partial reversibility. The purpose: to evaluate the effect of alimentary-stress-induced steatosis on the behavioral activity of rats and to determine the features of natural recovery after cessation of the pathogenic influence. **Materials and methods.** The study was conducted on sexually mature male white laboratory rats ( $n = 31$ ). The animals were divided into three groups: a control group ( $n = 8$ ), a group with 60-day alimentary-stress modeling ( $n = 16$ ), and a self-rehabilitation group, in which after 60 days of modeling, there was a 30-day recovery period without treatment ( $n = 7$ ). Steatosis was induced by a steatogenic diet with an increased content of saturated fats (30 % of the energy value of the diet), a 10% aqueous fructose solution as the sole source of drinking fluid, and exposure to chronic stress caused by restriction of living space. Behavioral reactions were assessed using the Open Field and Elevated Plus Maze tests. The formation of liver and pancreatic steatosis was confirmed histologically. Normality of distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test, and Welch's *t*-test or the Mann-Whitney test was applied; at  $p < 0.05$ , the data were considered statistically significant. **Results.** After 60 days of alimentary-stress modeling of steatosis, rats exhibited a marked suppression of locomotor and exploratory activity: crossings of outer squares decreased from  $32.25 \pm 3.13$  to  $5.00$  ( $3.00$ – $10.50$ ), the number of rearings from  $12.81 \pm 1.46$  to  $2.00$  ( $1.00$ – $4.00$ ), and hole exploration acts from  $21.19 \pm 1.96$  to  $4.94 \pm 0.73$  (all  $p < 0.001$ ). After 30 days of self-rehabilitation, total and vertical activity approached control values ( $24.71 \pm 4.18$  crossings of outer squares;  $12.57 \pm 2.57$  rearings;  $p > 0.05$ ); however, hole exploration behavior remained significantly lower —  $13.43 \pm 2.32$  versus  $21.19 \pm 1.96$  ( $p = 0.02$ ). In the Elevated Plus Maze test, changes were selective and mainly concerned anxiety-related cautious behavior and vertical responses: the number of head dips decreased from  $13.19 \pm 1.36$  to  $6.56 \pm 1.38$  ( $p < 0.001$ ), and rearings from  $7.31 \pm 1.03$  to  $2.00$  ( $0.75$ – $2.25$ ) ( $p < 0.001$ ). In contrast, the number of arm entries and center crossings did not differ statistically from control values ( $p > 0.05$ ), which is consistent with the differing sensitivity of behavioral markers in this model. **Conclusions.** Alimentary-stress modeling induces morphologically confirmed steatotic changes in the liver and fatty infiltration of the pancreas and is accompanied by pronounced suppression of motor and exploratory activity with selective alterations in anxiety-related cautious behavior, while cessation of the steatogenic influence ensures partial recovery with persistence of certain exploratory impairments.

**Keywords:** rats; alimentary-stress steatosis; behavioral activity; anxiety; exploratory behavior; self-rehabilitation

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Галінська Анастасія Миколаївна, науковий співробітник науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: [biolog.anastasia@gmail.com](mailto:biolog.anastasia@gmail.com); тел.: +38 (098) 212-93-33

For correspondence: Anastasiia Halinska, Research Scientist in the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: [biolog.anastasia@gmail.com](mailto:biolog.anastasia@gmail.com); phone: +38 (098) 212-93-33

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

## Introduction

Metabolically associated steatotic liver diseases are currently regarded as a systemic phenotype of cardiometabolic risk that extends beyond localized pathology of the hepatic tissue. The updated nomenclature, adopted on the basis of a multisociety Delphi consensus, defines metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) as a key category within the broader concept of steatotic liver disease (SLD), reflecting the metabolic nature of the disease and unifying diagnostic approaches [1]. The clinical guidelines of EASL-EASD-EASO emphasize the need for active detection of MASLD in patients with cardiometabolic risk factors and the use of noninvasive methods for fibrosis stratification [2]. The prevalence of SLD/MASLD is increasing and has substantial population-level significance: meta-analyses and epidemiological reviews demonstrate involvement of more than one-third of the adult population, with variation across regions and SLD subtypes [3, 4]. A review in *The Lancet* further highlights that SLD is associated with an increased risk of metabolic and vascular complications and requires a multidisciplinary approach [5].

In parallel with steatotic changes in the liver, increasing attention is being paid to pancreatic steatosis (non-alcoholic fatty pancreas disease, NAFPD), which is considered a manifestation of ectopic fat accumulation closely associated with insulin resistance, components of the metabolic syndrome, and a potential risk of impaired endocrine and exocrine pancreatic function [6–8]. In this context, NAFPD may reflect a shared “ectopic fat” link in systemic metabolic dysregulation, where lipotoxicity and related signaling alterations sustain insulin resistance and organ-specific consequences [9, 10]. At the same time, current evidence underscores the importance of standardized verification of steatotic liver changes through a combination of noninvasive methods and morphological confirmation for accurate stratification of lesions and comparability of results across studies [11]. Recent syntheses also indicate a possible contribution of non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) to the development of metabolic complications, including exocrine insufficiency and increased cardiometabolic risk, which substantiates the relevance of considering pancreatic alterations in experimental models of steatosis [6, 12].

Experimental models combining high-fat/high-carbohydrate diets and stress exposures enable the reproduction of a complex cardiometabolic phenotype and the assessment of its systemic consequences. In particular, the combination of a high-fat diet with fructose supplementation is widely used to induce steatotic liver changes, insulin resistance, and oxidative stress in rodents, as confirmed by recent experimental studies with detailed analyses of metabolic and histological alterations [13]. Chronic social stressors (including isolation or overcrowding) are capable of modulating neuroimmune and endocrine responses and may be considered factors influencing metabolic and behavioral parameters [14]. Within the framework of interorgan communication, the gut-liver-brain axis occupies an important place; it has been shown that diet-induced alterations of the microbiota may be associated with neuroinflammation and anxiety- and depression-like behavioral changes [15]. Accordingly, experimental evidence indicates that combined dietary loading (in particular high-

fat/fructose) may be accompanied by neuroinflammation and behavioral alterations, highlighting the relevance of studying behavioral phenotypes in steatosis models [13]. In this regard, the application of validated behavioral tests to assess anxiety and exploratory activity is essential for a comprehensive analysis of the systemic effects of metabolic disorders and the potential for their natural recovery [16, 17].

Contemporary reviews and experimental studies emphasize the interrelationship between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, pancreatic steatosis, and chronic stress as integrated factors of systemic dysregulation, creating the prerequisites for the development of neurobehavioral disorders and necessitating their further experimental investigation [18]. In view of current concepts of the liver-brain axis and the interaction of metabolic and stress-related factors, a comprehensive assessment of neurobehavioral changes in this model is scientifically justified and relevant.

**The purpose** of the study is to evaluate the effect of experimental alimentary-stress-induced steatosis on the state of behavioral activity in rats and to determine the features of its natural recovery after cessation of the pathogenic influence.

## Materials and methods

The study was conducted on sexually mature male white laboratory rats of outbred stock ( $n = 31$ ), which were maintained under standard vivarium conditions. The animals were divided into three experimental groups: group I — intact control ( $n = 8$ ); group II — alimentary-stress modeling of steatosis for 60 days ( $n = 16$ ); group III — self-rehabilitation (60 days of steatosis modeling followed by a 30-day recovery period without therapeutic intervention;  $n = 7$ ). Hepatic and pancreatic steatosis was induced by transferring the animals to a steatogenic diet with an increased content of saturated fats (30 % of the energy value of the diet due to rendered beef fat), in combination with a 10% aqueous fructose solution as the sole source of drinking fluid and exposure to chronic stress caused by restriction of living space (group spatial deprivation).

Behavioral reactions were assessed using the Open Field (OFT) and Elevated Plus Maze (EPM) tests in accordance with validated protocols: in the Open Field test, total locomotor activity (sector crossings), entries into the central zone, grooming, vertical rearings, defecation, urination, and hole exploration behavior were recorded [19] in the Elevated Plus Maze test — entries/time spent in open and closed arms, risk assessment behaviors (head dipping), transitions through the center, rearings, grooming, urination, and defecation [20]. All tests were conducted under identical conditions with minimization of external stimuli.

The formation of hepatic steatosis was confirmed morphologically. For morphological verification, after completion of the experiment, the animals were euthanized by administration of a lethal dose of anesthetic, with subsequent collection of the liver and pancreas; histological specimens were prepared and evaluated for the presence of fatty degeneration of hepatocytes (micro- and/or macrovesicular steatosis), the degree of disorganization of the lobular structure, signs of inflammatory infiltration and hepatic fibrosis, as well as the presence of adipocytes in the pancreatic stroma/inter-

lobular septa and associated dystrophic changes in the acinar tissue. For morphological examination, samples of rat liver and pancreas were embedded in paraffin blocks, sectioned at a thickness of 5  $\mu$ m, and stained with hematoxylin and eosin according to the method generally accepted in histological practice. To assess fibrosis, trichrome staining of liver tissue samples from experimental animals according to Mallory in Slinchenko's modification was used.

The study was carried out in compliance with international and national ethical requirements for the handling of laboratory animals (No. 3 dated 05.04.2024). Normality of distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test; in the case of normal distribution, Welch's t-test was applied, and in case of its violation, the Mann-Whitney test was used. Data were presented as  $M \pm m$  or Me (Q1-Q3). Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

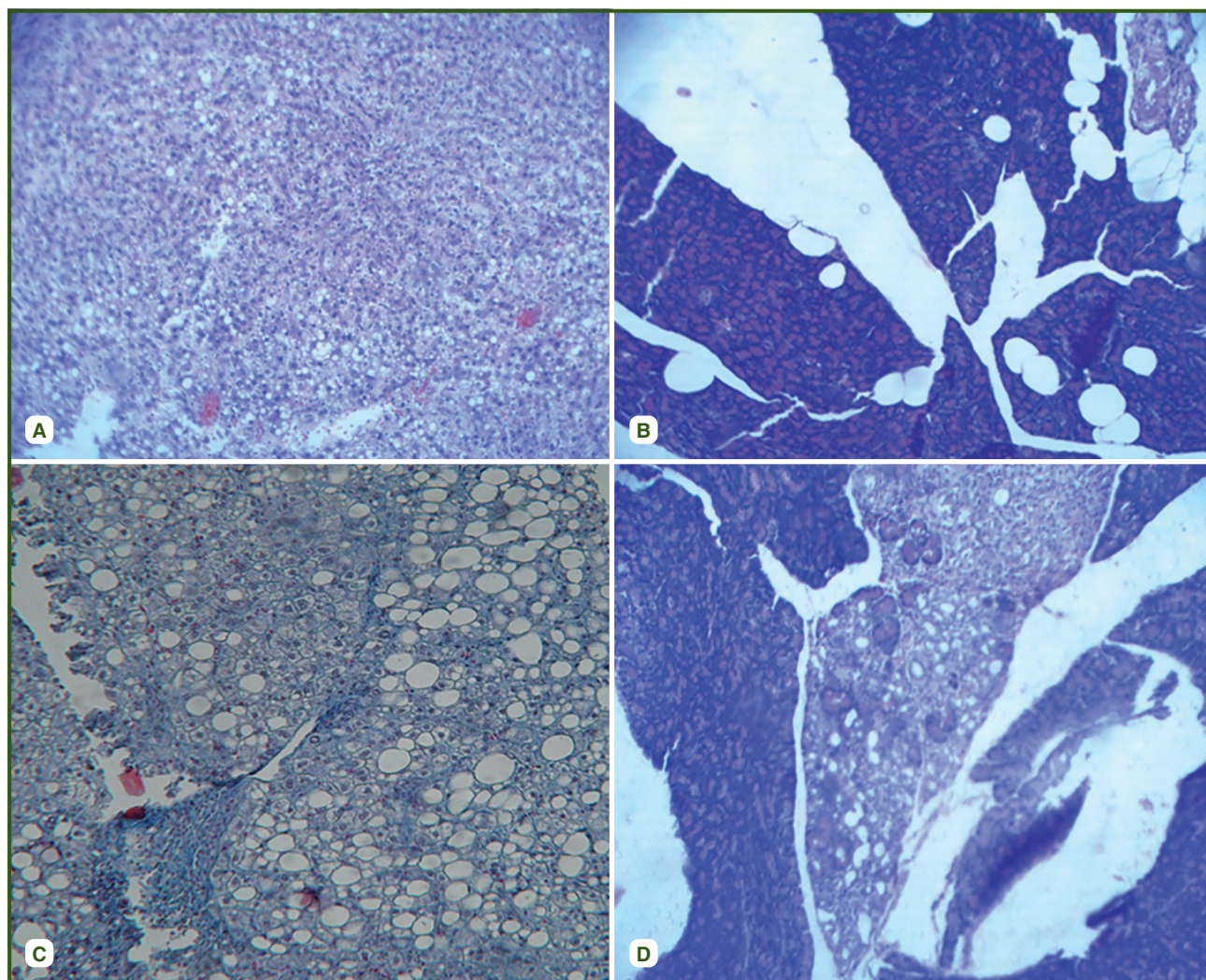
## Results

The formation of steatosis was morphologically confirmed after 60 days of alimentary-stress exposure: hepatic steatosis was detected in 16/16 rats (100 %), and pancreatic steatosis in 9/16 rats (56.3 %). In the liver, signs of fatty de-

generation (micro-/macrovesicular steatosis) were identified, with minimal or moderate inflammatory changes and varying degrees of fibrosis; in the pancreas, fatty infiltration was observed, predominantly of mild and less frequently moderate degree (Fig. 1).

In the hepatic parenchyma (Fig. 1A, C), micro- and macrovesicular steatosis and pronounced vacuolar degeneration of hepatocytes are observed; in some animals, ballooning degeneration and occasional Mallory bodies are present. The trabecular structure of hepatocytes is disorganized. The sinusoids are unevenly dilated and, in some areas, congested. In the stroma, mild lymphocytic infiltration is detected, predominantly in the periportal zones, without clear signs of destruction of the limiting plate. Occasional hepatocyte necroses are present. Formation of perisinusoidal and portal-periportal fibrosis is observed.

The pancreatic parenchyma (Fig. 1B, D) shows partially preserved lobular architecture. The boundaries of the lobules are indistinct. Marked fatty infiltration is observed: numerous adipocytes are present in the stroma and interlobular septa, in some areas penetrating into the lobular parenchyma with compression of acinar structures. Acinar cells exhibit



**Figure 1 — Morphological changes in the liver and pancreas of rats under conditions of alimentary-stress-induced steatosis after 60 days of modeling: A — liver tissue; B; D — pancreatic tissue, hematoxylin and eosin staining  $\times 100$ ; C — liver tissue, Mallory staining in Slinchenko's modification  $\times 400$**

signs of atrophy and dystrophic changes, including reduced size, decreased cytoplasmic density, and partial disorganization of acinar complexes. The islets of Langerhans are predominantly preserved, in some areas appearing relatively enlarged, with irregular contours and occasionally surrounded by adipose tissue. In the stroma, moderately expressed lymphocytic infiltration is observed, predominantly interlobularly. The interlobular connective tissue is moderately developed, with initial signs of fibrosis.

The results of the assessment of behavioral activity of rats in the “Open Field” test under conditions of alimentary-stress modeling of steatosis and subsequent self-rehabilitation are presented in Table 1.

In animals after 60 days of alimentary-stress modeling of steatosis (group II), a pronounced decrease in overall locomotor and exploratory activity was observed compared with the intact control. The number of crossings of external squares decreased from  $32.25 \pm 3.13$  in the control group to  $5.00$  (3.00–10.50), corresponding to a reduction of 84.13 % ( $p < 0.001$ ). Vertical activity was also significantly suppressed: the number of rearings decreased from  $12.81 \pm 1.46$  to  $2.00$  (1.00–4.00) ( $p < 0.001$ ).

Indicators of exploratory behavior showed similar changes. The number of hole exploration acts decreased from  $21.19 \pm 1.96$  in the control to  $4.94 \pm 0.73$  in group II ( $p < 0.001$ ). The frequency of crossings of internal squares was also significantly lower compared with the control ( $p < 0.05$ ). Grooming in animals with the steatosis model

was practically not recorded, which was accompanied by a statistically significant decrease in this parameter ( $p < 0.05$ ).

Indicators of autonomic reactions, in particular urination and defecation, in the 60-day steatosis group did not differ statistically significantly from control values ( $p > 0.05$ ).

In the self-rehabilitation group (group III), after a 30-day recovery period without therapeutic intervention, partial normalization of certain behavioral parameters was observed. Overall locomotor and vertical activity in this group did not differ statistically significantly from control values ( $p > 0.05$ ). The number of crossings of external squares was  $24.71 \pm 4.18$ , and the number of rearings was  $12.57 \pm 2.57$ .

At the same time, indicators of exploratory behavior in animals after self-rehabilitation remained reduced. The frequency of hole exploration behavior in group III was lower compared with the control and amounted to  $13.43 \pm 2.32$  ( $p < 0.05$ ). Other parameters, including grooming, urination, and defecation, did not differ statistically significantly from control values ( $p > 0.05$ ).

Thus, the results of the experiment indicate substantial impairments of motor and exploratory behavior in rats after 60 days of alimentary-stress modeling of steatosis and incomplete recovery of certain behavioral parameters during the period of self-rehabilitation.

The results of the assessment of behavioral reactions of rats in the Elevated Plus Maze test under conditions of alimentary-stress modeling of steatosis and subsequent self-rehabilitation are presented in Table 2.

**Table 1 — Behavioral parameters of rats in the Open Field test under conditions of alimentary-stress-induced steatosis and self-rehabilitation**

Parameter, number	Group I	Group II	p (I–II)	Group III	p (I–III)
External squares, crossings	$32.25 \pm 3.13$	5.00 (3.00–10.50)	< 0.001	$24.71 \pm 4.18$	0.17
Internal squares, crossings	3.50 (2.00–6.50)	2.00 (1.00–2.00)	0.02	$2.29 \pm 0.36$	0.23
Grooming, number	1.50 (0.00–4.00)	0.00 (0.00–0.25)	0.01	$3.00 \pm 0.69$	0.32
Urination, number	0.00 (0.00–1.00)	0.00 (0.00–1.00)	0.67	0.00 (0.00–0.50)	0.66
Defecation, number	3.00 (0.00–4.00)	4.00 (1.75–4.00)	0.68	$4.29 \pm 1.13$	0.21
Rearings, number	$12.81 \pm 1.46$	2.00 (1.00–4.00)	< 0.001	$12.57 \pm 2.57$	0.94
Hole exploration behavior, number	$21.19 \pm 1.96$	$4.94 \pm 0.73$	< 0.001	$13.43 \pm 2.32$	0.02

**Notes (here and in Table 2): data are presented as mean  $\pm$  SEM (for normally distributed variables) or median [Q1; Q3] (for non-normal distribution). Normality was assessed using the Shapiro-Wilk test. Group comparisons with the control were performed using Welch’s t-test (normal distribution) or the Mann-Whitney U test (non-normal distribution).  $p < 0.05$  was considered statistically significant.**

**Table 2 — Behavioral parameters of rats in the Elevated Plus Maze test under conditions of alimentary-stress-induced steatosis and self-rehabilitation**

Parameter, number	Group I	Group II	p (I–II)	Group III	p (I–III)
Inner arm, entries	0.00 (0.00–1.00)	0.00 (0.00–1.00)	0.72	$1.43 \pm 0.57$	0.22
Outer arm, entries	$3.63 \pm 0.45$	0.00 (0.00–0.25)	0.07	$4.14 \pm 0.26$	0.33
Head dips from arms, number	$13.19 \pm 1.36$	$6.56 \pm 1.38$	< 0.001	$15.57 \pm 1.76$	0.30
Transitions through the center, number	$3.13 \pm 0.51$	$2.31 \pm 0.39$	0.22	$4.43 \pm 0.48$	0.08
Rearings, number	$7.31 \pm 1.03$	2.00 (0.75–2.25)	< 0.001	$10.00 \pm 1.18$	0.11
Urination, number	0.00 (0.00–0.00)	0.00 (0.00–0.00)	0.96	0.29 (0.00–0.50)	0.17
Defecation, number	0.00 (0.00–0.00)	0.00 (0.00–1.50)	0.29	0.00 (0.00–0.00)	0.84
Grooming, number	1.00 (0.00–3.25)	0.00 (0.00–1.00)	0.06	$3.14 \pm 0.94$	0.21

In animals after 60 days of steatosis modeling (group II), a significant decrease in indicators of exploratory and vertical activity was observed compared with the intact control. In particular, the number of head dips from the arms was statistically significantly lower than in the control group ( $p < 0.001$ ), and the number of rearings decreased more than threefold ( $p < 0.001$ ). At the same time, the number of entries into the inner and outer arms, as well as the number of transitions through the central zone, did not differ statistically significantly from control values ( $p > 0.05$ ).

Indicators of autonomic reactions, in particular urination and defecation, in animals of group II did not differ statistically significantly compared with the control group ( $p > 0.05$ ). The frequency of grooming acts in the steatosis group showed a tendency toward a decrease; however, these changes did not reach the level of statistical significance ( $p > 0.05$ ).

In the self-rehabilitation group after a 30-day recovery period without therapeutic intervention (group III), most behavioral parameters did not differ statistically significantly from control values. The number of entries into the inner and outer arms, the frequency of transitions through the center, as well as indicators of autonomic reactions were at the control level ( $p > 0.05$ ).

At the same time, in animals after self-rehabilitation, no statistically significant differences from the control were observed in the number of rearings and head dips from the arms ( $p > 0.05$ ), indicating a reduction in the severity of changes recorded after 60 days of steatosis modeling.

Thus, according to the data of the Open Field and Elevated Plus Maze tests, 60-day alimentary-stress modeling of steatosis was accompanied by pronounced changes in indicators reflecting overall motor and exploratory activity (in particular, crossings of outer squares, rearings, and hole exploration activity in the Open Field, as well as head dips and rearings in the Elevated Plus Maze), whereas a number of autonomic parameters did not demonstrate statistically significant differences. In the self-rehabilitation group, partial normalization of certain parameters was observed, with persistence of deviations in some indicators. The identified profile of changes determines the relevance of further analysis of possible mechanisms underlying their formation and factors that may account for the differing sensitivity of behavioral markers, which constitutes the subject of the next section.

## Discussion

The obtained results indicate that alimentary-stress modeling of steatosis is accompanied by pronounced changes in the behavioral activity of rats, which manifest differently in the Open Field and Elevated Plus Maze tests. Such differential sensitivity of behavioral paradigms is consistent with current concepts of the multilevel effects of metabolic disturbances on the central nervous system.

In the OFT, the main changes concerned a decrease in overall motor activity and exploratory behavior, which is traditionally regarded as a combination of anxiety-like responses and suppression of spontaneous activity. In particular, after 60 days of steatosis modeling, a sharp decrease in crossings of external squares was observed, by 6.30 times compared with

the control, indicating pronounced suppression of locomotion. It is known that obesity and steatotic lesions induced by high-fat or high-fructose diets are accompanied by systemic metabolic inflammation, which is capable of modifying neuronal networks responsible for motivation and exploratory behavior [21, 22]. The decrease in hole exploration activity and vertical rearings in this context is consistent with data on suppression of exploratory behavioral components in neuroinflammation and dysfunction of dopaminergic and glutamatergic pathways [23]. In our study, rearings decreased by 6.00 times and hole exploration behavior by 4.60 times, reflecting suppression of vertical and search activity as key components of exploratory behavior.

In the EPM, the key changes involved parameters of risk assessment behavior (reduction of head dips) and vertical activity, whereas classical indicators of open-space avoidance (entries into open arms) changed less consistently. In particular, after 60 days of steatosis, the number of head dips was significantly lower by 2.70 times, and the number of rearings by 3.25 times compared with the control. Such dissociation of EPM parameters is well described in the experimental literature and is explained by the high variability of the test, as well as the “floor/ceiling effect” for arm entry measures, especially under conditions of concomitant reduction in overall motor activity [17]. Thus, a decrease in head dips may be considered a more sensitive marker of changes in anxiety-related cautious behavior than simple spatial choice.

The heterogeneity of behavioral changes is consistent with the concept that different OFT and EPM parameters reflect partially overlapping but not identical neuronal mechanisms. Metabolic disturbances may primarily affect systems of risk assessment and exploratory motivation, while leaving certain components of avoidance behavior relatively intact [23]. In addition, chronic stress as a component of the model may modulate test outcomes toward reduced activity without a proportional increase in classical markers of anxiety.

One of the key mechanisms is considered to be the transition of systemic metabolic inflammation into neuroinflammation. For MASLD/NAFLD, increased levels of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ ), microglial activation, and impaired neuroplasticity have been described, correlating with anxiety- and depression-like phenotypes [22, 25].

At the same time, increasing attention is being paid to the liver-brain axis, which is considered one of the key pathways of inter-organ communication in metabolic disorders. Experimental evidence also indicates that vagal afferent pathways innervating the liver contribute to the formation of both metabolic and behavioral phenotypes in obesity and steatosis [26].

Equally important is the gut-liver-brain axis, within which dysbiosis, changes in bile acids, and microbial metabolites can influence neuroinflammation and behavioral responses [27]. Modulation of this axis is considered a potential pathway for influencing the neurobehavioral consequences of metabolic liver diseases.

Neuroplastic mechanisms, particularly BDNF-dependent processes in the hippocampus, also play a distinct role. Obesogenic diets have been shown to impair BDNF signaling, which is associated with reduced exploratory and risk assessment behavior [23].

The tendency toward normalization of most behavioral parameters after the self-rehabilitation period is consistent with data on the potential reversibility of neurobehavioral changes following elimination of metabolic load. At the same time, persistence of certain deviations may indicate a more prolonged nature of neuroinflammatory and neuroplastic alterations. In our study, after self-rehabilitation, hole exploration behavior remained significantly reduced by 1.77 times compared with the control, which may reflect slower recovery of motivational and exploratory components of behavior. Incomplete or variable recovery of certain parameters may be the duration of exposure, persistence of neuroinflammatory changes, and residual impairments of neuroplasticity [28, 29].

From the perspective of gastroenterology, the obtained results support the current concept of MASLD as a multisystem disease that extends beyond the liver and is associated with neuropsychiatric and behavioral disturbances. This underscores the relevance of a comprehensive approach to the assessment of patients with steatotic diseases, taking into account potential changes in the central nervous system and the possibility of their partial reversibility after lifestyle modification [5, 30].

A limitation of this study is the combined nature of the model (steatogenic diet + fructose + spatial restriction stress), which does not allow separation of the individual contributions of chronic stress and steatosis to behavioral outcomes. Therefore, the observed changes should be interpreted as effects of combined alimentary-stress exposure accompanied by morphologically confirmed steatosis.

## Conclusions

Combined alimentary-stress steatogenic exposure accompanied by morphologically confirmed hepatic and pancreatic steatosis was associated with marked suppression of locomotor and exploratory activity in rats, primarily in the Open Field test (outer crossings, rearings, and hole exploration).

In the Elevated Plus Maze, the most sensitive measures were risk assessment behavior (head dips) and vertical activity (rearings), whereas classical arm-entry measures and autonomic indices showed no significant differences.

After cessation of steatogenic factors and a 30-day self-rehabilitation period, most locomotor measures approached control levels; however, exploratory motivation remained partially reduced (persistently lower hole exploration activity).

**Ethical considerations.** The animal study was conducted in accordance with the international recommendations Guide for the Care and Use of Laboratory Animals and current national regulations on the humane treatment of laboratory animals. The experimental protocol was approved by the local bioethics committee (State Institution “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, No. 3 dated 05.04.2024). All procedures were performed with minimization of pain and stress; euthanasia was carried out under anesthesia in accordance with ethical requirements.

## References

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzju V, et al.; NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023 Dec 1;78(6):1966-1986. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.
2. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity. *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Executive Summary*. *Diabetologia*. 2024 Nov;67(11):2375-2392. doi: 10.1007/s00125-024-06196-3.
3. Ho GJK, Tan FXN, Sasikumar NA, et al. *High Global Prevalence of Steatotic Liver Disease and Associated Subtypes: A Meta-analysis*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025 Dec;23(13):2423-2432. e1. doi: 10.1016/j.cgh.2025.02.006.
4. Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. *Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*. *Clin Mol Hepatol*. 2025;31(Suppl):S32-S50. doi: 10.3350/cmh.2024.0431.
5. Israelsen M, Francque S, Tsochatzis EA, Krag A. *Steatotic liver disease*. *Lancet*. 2024 Nov 2;404(10464):1761-1778. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01811-7.
6. Pagkali A, Makris A, Brofidi K, Agouridis AP, Filippatos TD. *Pathophysiological Mechanisms and Clinical Associations of Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease*. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024 Jan 22;17:283-294. doi: 10.2147/DMSO.S397643.
7. Habas E, Farfar K, Habas E, Rayani A, Elzouki AN. *Extended Review and Updates of Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease*. *Saudi J Med Med Sci*. 2024 Oct-Dec;12(4):284-291. doi: 10.4103/sjms.sjms\_526\_23.
8. Alempijevic T, Dragasevic S, Zec S, Popovic D, Milosavljevic T. *Non-alcoholic fatty pancreas disease*. *Postgrad Med J*. 2017 Apr;93(1098):226-230. doi: 10.1136/postgradmedj-2016-134546.
9. Lim S, Meigs JB. *Links between ectopic fat and vascular disease in humans*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014 Sep;34(9):1820-1826. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.303035.
10. Watt MJ, Miotto PM, De Nardo W, Montgomery MK. *The Liver as an Endocrine Organ-Linking NAFLD and Insulin Resistance*. *Endocr Rev*. 2019 Oct 1;40(5):1367-1393. doi: 10.1210/er.2019-00034.
11. Mózes FE, Lee JA, Vali Y, et al.; LITMUS investigators. *Performance of non-invasive tests and histology for the prediction of clinical outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an individual participant data meta-analysis*. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Aug;8(8):704-713. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00141-3.
12. Zacharia GS, Veena F, Habib H, Dad A, Asare M. *The Fat-Pancreas Axis: A Narrative Review Unraveling the Role of Obesity in Pancreatic Diseases*. *Cureus*. 2025 Dec 13;17(12):e99148. doi: 10.7759/cureus.99148.
13. Du H, Zhou Y, Wang J, Bai X, Tao B, Chen M. *High-fat fructose diet induces neuroinflammation and anxiety-like behaviors by modulating liver-brain axis communication*. *Psychopharmacology (Berl)*. 2025 Dec;242(12):2651-2664. doi: 10.1007/s00213-025-06820-z.
14. Bove M, Lama A, Schiavone S, Pirozzi C, Tucci P, Sikora V, et al. *Social isolation triggers oxidative status and impairs systemic and hepatic insulin sensitivity in normoglycemic rats*. *Biomed Pharmacother*. 2022 May;149:112820. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112820.
15. Zou L, Tian Y, Wang Y, Chen D, Lu X, Zeng Z, et al. *High-cholesterol diet promotes depression- and anxiety-like behaviors*

in mice by impact gut microbe and neuroinflammation. *J Affect Disord.* 2023 Apr 14;327:425-438. doi: 10.1016/j.jad.2023.01.122.

16. Rosso M, Wirz R, Loretan AV, et al. Reliability of common mouse behavioural tests of anxiety: A systematic review and meta-analysis on the effects of anxiolytics. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022 Dec;143:104928. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104928.

17. Clark TD, Crean AJ, Senior AM. Obesogenic diets induce anxiety in rodents: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2022 Mar;23(3):e13399. doi: 10.1111/obr.13399.

18. Skyrda IYu, Halinska AM, Halinskyi O. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and pancreatic steatosis: Pathogenetic mechanisms, experimental modeling, and prospects for correction under chronic stress. *Perspektyvy ta Innovatsii Nauky.* 2026 Jan 10;12(58):2824-2834. doi: 10.52058/2786-4952-2025-12(58)-2824-2834 (in Ukrainian).

19. Walsh RN, Cummins RA. The Open-Field Test: a critical review. *Psychol Bull.* 1976 May;83(3):482-504.

20. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *J Neurosci Methods.* 1985 Aug;14(3):149-167. doi: 10.1016/0165-0270(85)90031-7.

21. Evans AK, Saw NL, Woods CE, et al. Impact of high-fat diet on cognitive behavior and central and systemic inflammation with aging and sex differences in mice. *Brain Behav Immun.* 2024 May;118:334-354. doi: 10.1016/j.bbi.2024.02.025.

22. Huang X, Sang Z, Liu H, et al. From nonalcoholic fatty liver disease to neuroinflammation: the role of chronic systemic inflammation. *Metab Brain Dis.* 2025;40:240. doi: 10.1007/s11011-025-01669-9.

23. Casagrande BP, Ribeiro AM, Pisani LP, Estadella D. Hippocampal BDNF mediated anxiety-like behaviours induced by obesogenic diet withdrawal. *Behav Brain Res.* 2023 Jan 5;436:114077. doi: 10.1016/j.bbr.2022.114077.

24. Kjærsgaard K, Daugaard Mikkelsen AC, Landau AM, et al. Cognitive dysfunction in early experimental metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease is associated with systemic inflammation and neuroinflammation. *JHEP Rep.* 2024;6(3):100992. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100992.

25. Shea S, Lionis C, Kite C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and coexisting depression, anxiety and/or stress in adults: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Apr 16;15:1357664. doi: 10.3389/fendo.2024.1357664.

26. Hwang J, Lee S, Okada J, et al. Liver-innervating vagal sensory neurons are indispensable for the development of hepatic steatosis and anxiety-like behavior in diet-induced obese mice. *Nat Commun.* 2025 Jan 24;16(1):991. doi: 10.1038/s41467-025-56328-5.

27. Pasta A, Formisano E, Calabrese F, et al. From Dysbiosis to Hepatic Inflammation: A Narrative Review on the Diet-Microbiota-Liver Axis in Steatotic Liver Disease. *Microorganisms.* 2025 Jan 23;13(2):241. doi: 10.3390/microorganisms13020241.

28. Cardoso Delgado T, Martín-Cuevas C, Sánchez Hidalgo AC, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease alters brain function and behavior: Insights from liver-targeted siRNA therapy. *Sci Adv.* 2025 Oct 24;11(43):eady9758. doi: 10.1126/sciadv.ady9758.

29. Seidel F, Vreeken D, Custers E, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease is associated with effects on cerebral perfusion and white matter integrity. *Heliyon.* 2024 Sep 26;10(19):e38516. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e38516.

30. Mikkelsen ACD, Kjærsgaard K, Schapira AHV, et al. The liver-brain axis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2025 Mar;10(3):248-258. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00320-0.

Received 09.03.2026

Revised 24.04.2026

Accepted 04.05.2026 ■

#### Information about authors

A.M. Halinska, Research Scientist in the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: biolog.anastasia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4345-7185>

O.A. Maltseva, MD, Junior Research Scientist, Pathologist, Laboratory of Pathomorphology, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: patologdnep@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5439-5843>

O.O. Halinskyi, Research Scientist in the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: alexejgalinskij@gmail.com; <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.** The study was carried out within the framework of the research project No. 0125U000190.

**Authors' contribution.** A.M. Halinska — model reproduction, manuscript writing and formatting, conducting behavioral studies and their analysis, primary statistical processing; O.A. Maltseva — conducting histological studies, pathomorphological conclusion; O.O. Halinskyi — conducting the experiment, statistical data processing, manuscript editing.

Галінська А.М., Мальцева О.А., Галінський О.О.

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

### Вплив стеатозу печінки та підшлункової залози на поведінкові реакції щурів за умов експерименту та після припинення комбінованої дії стеатогенних факторів

**Резюме. Актуальність.** Метаболічно асоційовані стеатотичні ураження печінки розглядають як мультисистемний фенотип кардіометаболічного ризику з потенційними нейроповедінковими наслідками. Зростає увага до стеатозу підшлункової залози як прояву накопичення ектопічного жиру, пов'язаного з інсулінорезистентністю й можливим порушенням ендокринної та екзокринної функцій. Комбіновані моделі високожирового, високовуглеводного навантаження та хронічного стресу дають змогу відтворити комплексну метаболічну дизрегуляцію та

вивчити системні ефекти і їх часткову оберненість. **Мета:** оцінити вплив аліментарно-стресового стеатозу на поведінкову активність щурів та визначити особливості природного відновлення після припинення патогенного впливу. **Матеріалу та методи.** Дослідження виконано на статевозрілих самцях білих лабораторних щурів (n = 31). Тварин розподілено на три групи: контрольну (n = 8), групу з 60-добовим аліментарно-стресовим моделюванням (n = 16) і групу самореабілітації, у якій після 60 діб моделювання наступали 30 діб відновлення без лікування

(n = 7). Стеатоз індукували стеатогенною дією з підвищеним вмістом насичених жирів (30 % енергетичної цінності раціону), 10% водним розчином фруктози як єдиним джерелом питва та впливом хронічного стресу, викликаного обмеженням життєвого простору. Поведінкові реакції вивчали в тестах «Відкрите поле» та «Піднятий хрестоподібний лабіринт». Формування стеатозу печінки й підшлункової залози підтверджували гістологічно. Нормальність розподілу оцінювали за Шапіро — Вілком та застосовували t-тест Вельча або Манна — Вітні; дані вважали статистично вірогідними при  $p < 0,05$ . **Результати.** Після 60 діб аліментарно-стресового моделювання стеатозу у щурів зафіксовано різке пригнічення локомоторної та орієнтовно-дослідницької активності: кількість перетинів зовнішніх квадратів зменшилася з  $32,25 \pm 3,13$  до  $5,00$  ( $3,00-10,50$ ), стійок — з  $12,81 \pm 1,46$  до  $2,00$  ( $1,00-4,00$ ), актів дослідження нір — з  $21,19 \pm 1,96$  до  $4,94 \pm 0,73$  (усі  $p < 0,001$ ). Після 30 діб самореабілітації загальна й вертикальна активність наближалася до показників контролю:  $24,71 \pm 4,18$  перетину зовнішніх квадратів,  $12,57 \pm 2,57$  стійки ( $p > 0,05$ ), однак поведінка дослідження нірок залишалася вірогідно нижчою —  $13,43 \pm 2,32$

проти  $21,19 \pm 1,96$  ( $p = 0,02$ ). У тесті «Піднятий хрестоподібний лабіринт» зміни мали вибірковий характер та стосувалися переважно обережної поведінки, пов'язаної з тривогою, і вертикальних реакцій: кількість визирань зменшувалася з  $13,19 \pm 1,36$  до  $6,56 \pm 1,38$  ( $p < 0,001$ ), а стійок — з  $7,31 \pm 1,03$  до  $2,00$  ( $0,75-2,25$ ) ( $p < 0,001$ ). Натомість показники входів у рукави та переходів через центр статистично значущо не відрізнялися від контролю ( $p > 0,05$ ), що узгоджується з різною чутливістю поведінкових маркерів у цій моделі. **Висновки.** Аліментарно-стресове моделювання спричиняє морфологічно підтвержені стеатотичні зміни печінки й жирову інфільтрацію підшлункової залози і супроводжується вираженим пригніченням моторної та орієнтовно-дослідницької активності з вибірковими зрушеннями обережної поведінки, пов'язаної з тривогою, а припинення стеатогенного впливу забезпечує часткове відновлення з персистенцією окремих дослідницьких порушень.

**Ключові слова:** щури; аліментарно-стресовий стеатоз; поведінкова активність; тривожність; орієнтовно-дослідницька поведінка; самореабілітація

УДК 616.36-003.826-053.2:616-073.43:616-073.756.8

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.60.2.2026.722>

Пушкаренко О.А.<sup>1</sup>, Жайворонок М.М.<sup>2</sup>, Динник О.Б.<sup>3</sup>, Ємець О.Т.<sup>4</sup>, Дереш Н.В.<sup>5</sup>, Калій В.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

<sup>2</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

<sup>3</sup> ТОВ «Інститут еластографії», м. Київ, Україна

<sup>4</sup> Закарпатський діагностичний центр «Євроклінік», м. Ужгород, Україна

<sup>5</sup> ТОВ «Лайф скан», м. Київ, Україна

## Визначення ультразвукових діагностичних порогових значень для виявлення раннього стеатозу печінки у дітей: порівняльна оцінка різних ультразвукових систем із використанням MRI-PDFF як референтного стандарту

**Резюме. Актуальність.** Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП) є одним із найпоширеніших хронічних захворювань печінки в дитячій популяції, особливо серед дітей із надлишковою масою тіла та ожирінням. Раннє виявлення стеатозу печінки (СП) має важливе клінічне значення, однак використання інвазивних методів у педіатрії є обмеженим. Магнітно-резонансна томографія з оцінкою щільності протонів жиру (magnetic resonance imaging proton density fat fraction, MRI-PDFF) розглядається як неінвазивний референтний стандарт кількісної оцінки СП, проте її доступність у рутинній практиці залишається вкрай обмеженою. У зв'язку з цим перспективним є застосування кількісних ультразвукових технологій (КУТ) оцінки СП, однак їх діагностичні порогові значення для дітей потребують уточнення. **Мета:** порівняти результати застосування КУТ стеатометрії, отримані на різних ультразвукових (УЗ) системах, із параметрами MRI-PDFF та визначити оптимальні діагностичні порогові значення СП у дітей. **Матеріали та методи.** Дослідження мало проспективний одноцентровий порівняльний діагностичний дизайн. До аналізу включено 32 дитини віком 10–18 років: 10 без СП (S0) та 22 з легким стеатозом (S1) за даними MRI-PDFF. Оцінювали параметри КУТ стеатометрії на різних УЗ-системах, зокрема визначення коефіцієнта затухання (BKЗ), параметр ослаблення під УЗ-контролем (Ultrasound-Guided Attenuation Parameter, UGAP), візуалізацію затухання тканин (Tissue attenuation imaging, TAI), УЗ-показник фракції жиру печінки (Deep Ultrasound Fat Fraction, DeepUSFF). Проведено кореляційний аналіз, ROC-аналіз із визначенням площі під ROC-кривою (AUC) та оптимальних cut-off значень відносно MRI-PDFF як референтного стандарту. **Результати.** Усі досліджувані УЗ-параметри продемонстрували статистично значущий позитивний зв'язок із MRI-PDFF. Найвищу кореляцію із загальним MRI-PDFF показав DeepUSFF ( $\rho = 0,792$ ;  $p < 0,001$ ), далі BKЗ ( $\rho = 0,696$ ;  $p < 0,001$ ), UGAP ( $\rho = 0,555$ ;  $p < 0,001$ ), TSI ( $\rho = 0,532$ ;  $p < 0,001$ ) та TAI ( $\rho = 0,380$ ;  $p = 0,012$ ). За результатами ROC-аналізу оптимальні порогові значення для виявлення СП становили: для BKЗ  $\geq 2,30$  (AUC 0,88), для TAI  $\geq 0,69$  (AUC 0,79), для TSI  $\geq 97,92$  (AUC 0,92), для UGAP  $\geq 0,65$  (AUC 0,89), для DeepUSFF  $\geq 5,20$  (AUC 0,98). Найвищу діагностичну ефективність продемонстрував DeepUSFF. **Висновки.** КУТ оцінки стеатозу мають статистично значущий зв'язок із MRI-PDFF та можуть бути корисними для неінвазивного раннього виявлення СП у дітей. Для різних УЗ-платформ характерні різні діагностичні порогові значення, що підкреслює необхідність стандартизації підходів та подальшої зовнішньої валідації у більших педіатричних когортах.

**Ключові слова:** стеатотична хвороба печінки; діти; ультразвук; кількісні ультразвукові технології; визначення коефіцієнта затухання; магнітно-резонансна томографія з оцінкою щільності протонів жиру

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Пушкаренко Ольга, к.мед.н., доцент ДВНЗ «УжНУ», пл. Народна, 1, м. Ужгород, Україна; e-mail: olgapushkarenko@gmail.com

For correspondence: Olha Pushkarenko, PhD, Associate Professor, Uzhhorod National University, Narodna sq., 1, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: olgapushkarenko@gmail.com

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

## Вступ

Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП) є одним із найпоширеніших хронічних захворювань печінки у дитячій популяції, особливо серед дітей та підлітків із надлишковою масою тіла та ожирінням [1, 2]. За даними сучасних епідеміологічних досліджень, поширеність МАСХП у загальній педіатричній популяції становить приблизно 7–10 %, тоді як серед дітей з ожирінням вона може досягати 40 % [3, 4]. Раннє виявлення стеатозу печінки (СП) у дітей має важливе клінічне значення, оскільки прогресування МАСХП може призводити до розвитку стеатогепатиту, фіброзу печінки та інших метаболічних ускладнень у дорослому віці [5, 6].

Біопсія печінки, хоча й залишається методом остаточної морфологічного підтвердження СП, не підходить для скринінгу в педіатричній практиці через інвазивний характер, вартість, потенційні ризики ускладнень та обмежену придатність для повторних досліджень [7]. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) з визначенням фракції жиру за протонною щільністю (magnetic resonance imaging proton density fat fraction, MRI-PDFF) вважається одним із найбільш точних неінвазивних методів кількісної оцінки жирової інфільтрації печінки та використовується як референтний стандарт у багатьох дослідженнях [8, 9]. Незважаючи на високу точність, використання МРТ у рутинній клінічній практиці, особливо в педіатрії, залишається обмеженим через високу вартість, нижчу доступність і організаційні труднощі, пов'язані з виконанням дослідження [10]. У частини дітей додатковим фактором є потреба в належній кооперації, а інколи й у седатії [11].

Ультразвукове дослідження (УЗД) залишається найбільш доступним методом первинної оцінки СП [12, 13]. Останніми роками активно впроваджуються кількісні ультразвукові технології (КУТ), зокрема на основі коефіцієнта затухання ультразвукового (УЗ) сигналу, зворотного розсіювання та УЗ-фракції жиру, що дозволяють більш об'єктивно оцінювати СП [14, 15]. Незважаючи на зростання кількості досліджень у цій галузі, порогові значення УЗ-параметрів СП для дитячої популяції залишаються недостатньо визначеними. Більшість діагностичних порогів була отримана у дорослих пацієнтів і може не повністю відповідати особливостям енергетичного метаболізму та жирового обміну у дітей [16].

У зв'язку з цим актуальним є визначення оптимальних УЗ-порогів стеатозу у дітей та порівняння діагностичної ефективності різних УЗ-технологій.

**Мета:** порівняти результати КУТ стеатометрії, отримані на різних УЗ-апаратах, із показниками MRI-PDFF та визначити оптимальні порогові значення СП у педіатричній популяції.

## Матеріали та методи

Дослідження мало проспективний одноцентровий порівняльний діагностичний дизайн.

У дослідження було попередньо залучено 98 дітей віком 10–18 років із клінічною підозрою на СП. Під клінічною підозрою на стеатоз печінки розуміли наявність

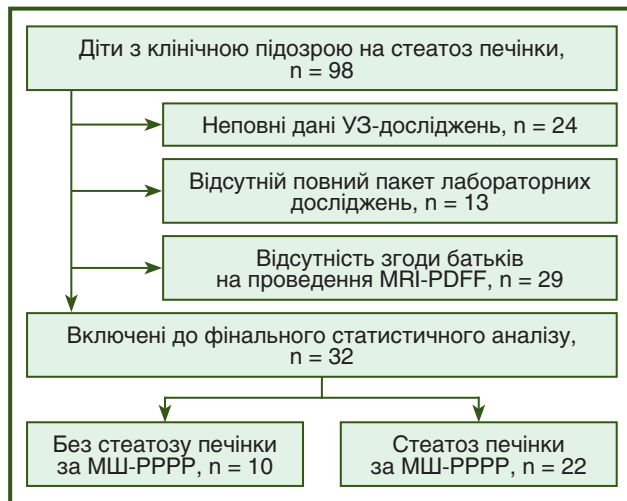
сукупності антропометричних, клінічних, лабораторних та/або інструментальних ознак, що обґрунтовували направлення дитини на поглиблене обстеження. Антропометричні критерії включали надмірну масу тіла або ожиріння, визначені відповідно до віково- та статевоспецифічних перцентилів індексу маси тіла (ІМТ): надмірна маса тіла — ІМТ  $\geq$  85 перцентилу, ожиріння — ІМТ  $\geq$  95 перцентилу. Додатково враховували ознаки абдомінального ожиріння, зокрема обвід талії  $\geq$  90 перцентилу для віку та статі та/або співвідношення обводу талії до зросту  $>$  0,5. До клінічних критеріїв належали фактори ризику метаболічних порушень, зокрема інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія або інші компоненти метаболічного синдрому. Лабораторні критерії включали підвищення рівня аланінамінотрансферази вище від вікової норми, дисліпідемію та/або порушення вуглеводного обміну. Інструментальними підставами для направлення на обстеження були УЗ-ознаки СП за даними В-режиму та кількісної стеатометрії.

Критеріями включення були: вік 10–18 років, клінічна підозра на СП, а також наявність повного набору валідних клінічних, лабораторних, ультразвукових та MRI-PDFF даних, необхідних для порівняльного аналізу. Критеріями виключення були: неповні клінічні, лабораторні або інструментальні дані; вірусні гепатити; автоімунні захворювання печінки; спадкові або метаболічні захворювання печінки; прийом гепатотоксичних препаратів; будь-які інші захворювання або стани, здатні впливати на жировий обмін у печінці та потенційно спотворювати результати кількісної оцінки СП.

Із 98 потенційно придатних учасників до фінального статистичного аналізу були включені лише пацієнти з повним набором валідних даних відповідно до протоколу дослідження. Зменшення кількості учасників із 98 до 32 було зумовлене суворим дотриманням критеріїв включення та вимог до стандартизованого порівняльного аналізу. Зокрема, у 24 пацієнтів були відсутні повні дані, отримані на всіх трьох УЗ-системах, що унеможливило міжсистемне порівняння кількісних УЗ-показників стеатозу печінки. У 13 дітей був відсутній повний пакет лабораторних досліджень, необхідний для клініко-метаболічної характеристики вибірки. Ще 29 пацієнтів були виключені у зв'язку з відмовою або відсутністю згоди батьків чи законних представників на проведення дослідження за допомогою MRI-PDFF.

У разі технічно неякісного MRI-PDFF дослідження, зокрема за наявності виражених рухових артефактів або некоректного розділення сигналів води та жиру, дані підлягали повторному аналізу. Якщо отримати валідний результат було неможливо, такі дані виключали з подальшої оцінки.

Таким чином, до фінального статистичного аналізу увійшли 32 дитини, для яких був доступний повний набір необхідних даних відповідно до протоколу дослідження (рис. 1). За даними MRI-PDFF, 10 дітей були віднесені до групи S0, а 22 — до групи S1. Відповідно, контрольну групу становили 10 дітей без ознак стеатозу печінки за даними MRI-PDFF, тоді як основну групу становили 22 пацієнти зі стеатозом печінки.



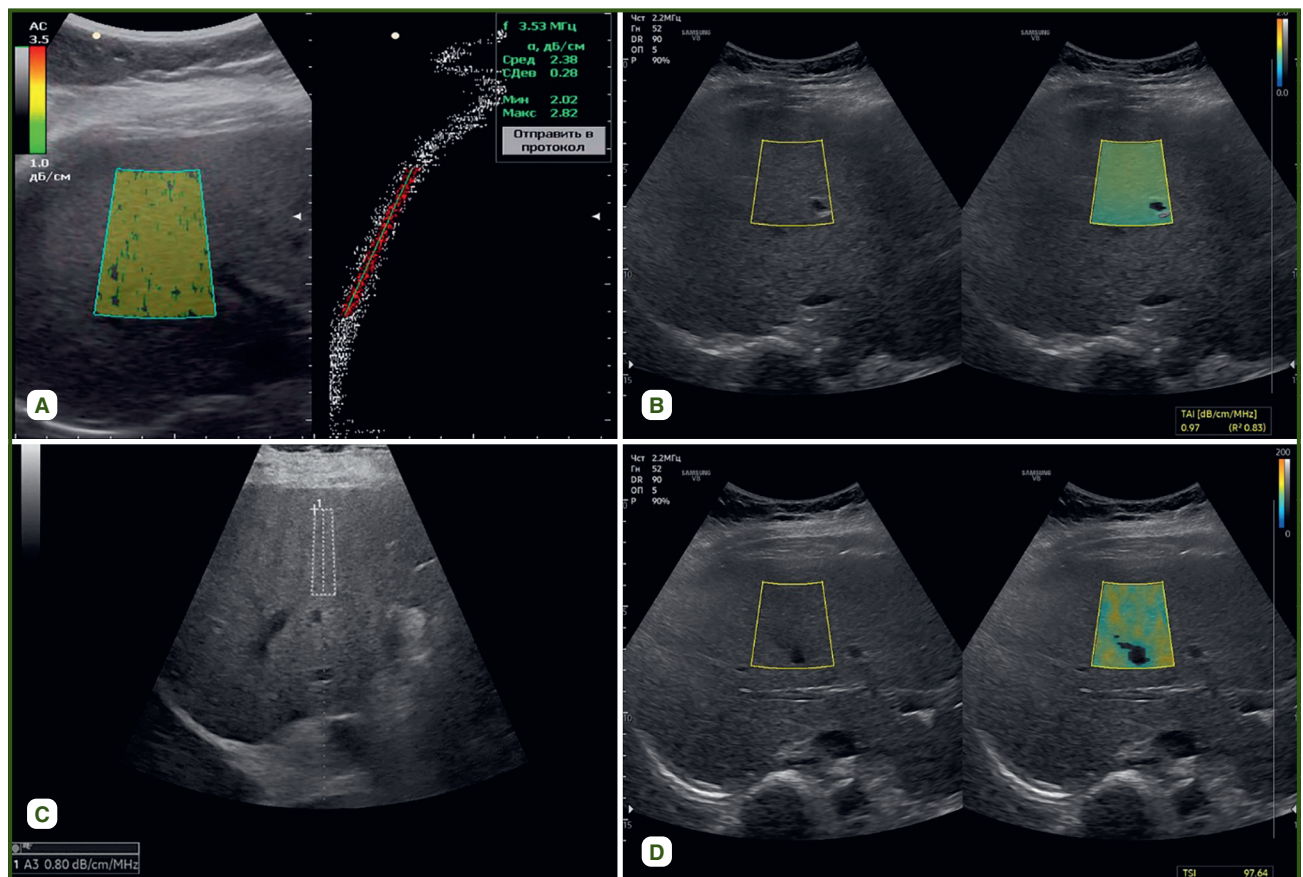
**Рисунок 1 — Блок-схема формування фінальної вибірки дослідження**

У всіх учасників реєстрували клініко-антропометричні показники, зокрема вік, стать, зріст, масу тіла, ІМТ та обвід талії. Для подальшого статистичного аналізу учасників розподіляли на групи відповідно до градації СП за даними MRI-PDFF. Описову статистику клініко-антропометричних характеристик наводили для всієї вибірки загалом, а також окремо для кожної групи.

### Ультразвукове дослідження

УЗД проводили із застосуванням трьох УЗ-систем: HandyUsound (SMP, Україна; датчик 1–6 МГц), GE Totus (GE Healthcare, США; датчик 1–6 МГц) та Samsung HR8 (Samsung Medison, Республіка Корея; датчик 1–6 МГц). Для кожної системи визначали відповідний кількісний УЗ-параметр СП: для HandyUsound — визначення коефіцієнта затухання (ВКЗ), дБ/см; для GE Totus — параметр ослаблення під УЗ-контролем (Ultrasound-Guided Attenuation Parameter, UGAP), дБ/см/МГц; для Samsung HR8 — візуалізацію затухання тканин (Tissue attenuation imaging, TAI), дБ/см/МГц, візуалізацію розподілу тканинного розсіювання (Tissue Scatter Distribution Imaging, TSI), індекс та УЗ-показник фракції жиру печінки (Deep Ultrasound Fat Fraction, DeepUSFF), у відсотках (рис. 2). На кожній УЗ-системі у кожного пацієнта проводили 5 послідовних вимірювань, а для статистичного аналізу використовували медіану отриманих значень.

Усі дослідження проводили за максимальною уніфікованим протоколом. Вимірювання виконували в паренхімі 5, 6, 7 сегментів правої частки печінки через міжреберний доступ у візуально однорідних ділянках, вільних від великих судин, жовчних проток, субкапсулярних зон та виражених артефактів. Ділянку інтересу (ДІ) встановлювали у стандартній зоні інтересу відповідно до технічних можливостей конкретної системи



**Рисунок 2 — Приклади КУТ: А — визначення коефіцієнта затухання (ВКЗ), дБ/см; В — візуалізація затухання тканин (Tissue attenuation imaging, TAI), дБ/см/МГц, С — параметр ослаблення під УЗ-контролем (Ultrasound-Guided Attenuation Parameter, UGAP), дБ/см/МГц; D — візуалізація розподілу тканинного розсіювання (Tissue Scatter Distribution Imaging, TSI)**

та рекомендацій виробника. Обстеження проводили натще або не менше ніж через 6 годин після останнього прийому їжі, у положенні лежачи на спині при спокійному диханні або короткочасній затримці дихання за потреби. Дослідження виконував оператор з досвідом УЗ-оцінки печінки не менше 10 років.

### Магнітно-резонансна томографія

MRI-PDFF виконували на апараті GE Signa Explorer 1.5T із використанням багатоканальної абдомінальної котушки після періоду голодування тривалістю 4–6 годин. Кількісну оцінку вмісту жиру в печінці проводили за допомогою мультиехової spoiled gradient-echo послідовності з визначенням PDFF (mDIXON Quant). Протокол дослідження включав багатоехове сканування з коротким часом повторення, серією ехосигналів та однією затримкою дихання, що забезпечувало отримання кількісних карт жирової фракції печінки.

Реконструкцію даних виконували із застосуванням вбудованого алгоритму розділення сигналів води та жиру з корекцією T2\*, що дозволяло мінімізувати вплив T1-зсуву, неоднорідності магнітного поля та фазових артефактів. Результати MRI-PDFF виражали у відсотках. Для кількісного аналізу вручну встановлювали ДІ у гомогенних ділянках паренхіми печінки, уникаючи великих судин, жовчних проток, вогнищевих утворень, субкапсулярних зон та ділянок з артефактами. ДІ розміщували щонайменше у трьох сегментах правої частки печінки, а за можливості також у 3 сегменті лівої частки. Середнє значення MRI-PDFF розраховували як середнє арифметичне всіх валідних ДІ. У разі недостатньої якості зображень, наявності виражених рухових артефактів або некоректного розділення сигналів води та жиру дані повторно аналізували або виключали з подальшої оцінки. Ступінь жирової інфільтрації печінки оцінювали за середнім значенням MRI-PDFF. Відповідно до порогових значень Tang et al., пацієнтів градували таким чином: S0 — MRI-PDFF < 6,4 %, S1 — від 6,4 до < 17,4 %, S2 — від 17,4 до < 22,1 % та S3 —  $\geq 22,1$  % [17]. Ці порогові були використані як операційний неінвазивний референтний підхід для внутрішнього порівняльного аналізу КУТ. Слід зазначити, що універсально стандартизовані порогові значення MRI-PDFF, специфічні для педіатричної популяції градації СП, залишаються обмеженими. Водночас у педіатричних дослідженнях MRI-PDFF застосовується як референтний стандарт, а порогові для виявлення СП зазвичай перебувають у близькому діапазоні біля 5–6 % [18].

УЗД та MRI-PDFF проводили в умовах взаємного засліплення: оператор УЗД не мав доступу до результатів MRI-PDFF, а дослідник, який виконував аналіз MRI-PDFF, не був обізнаний із результатами УЗД.

Протокол дослідження був схвалений локальним комітетом з етики. Перед включенням у дослідження від батьків або законних представників усіх учасників було отримано письмову інформовану згоду. Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації.

### Статистичний аналіз

Статистичний аналіз виконували з використанням MedCalc® Statistical Software v.22.026 (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium, 2024). Нормальність розподілу оцінювали за допомогою тесту Шапіро — Уїлка. Дані з нормальним розподілом подавали як  $M \pm SD$ , тоді як дані з ненормальним розподілом наводили у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу (IQR, 25–75 перцентилі), категоріальні змінні подавали як  $n$  (%).

Кореляцію між УЗ-параметрами та MRI-PDFF оцінювали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена, оскільки більшість змінних не мала нормального розподілу. Діагностичну ефективність УЗ-систем оцінювали за допомогою ROC-аналізу (receiver operating characteristic analysis) з розрахунком площі під ROC-кривою (area under the curve, AUC). Оптимальні діагностичні порогові для кожного УЗ-параметра не були попередньо задані, їх визначали пост-хок на підставі ROC-аналізу за максимальним значенням індексу Юдена. Для кожного порогового значення розраховували чутливість, специфічність, позитивну прогностичну цінність (ППЦ), негативну прогностичну цінність (НПЦ) та загальну діагностичну точність (ДТ) методу.

Порівняння AUC між різними УЗ-системами виконували за методом Делонга. Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

Для оцінки узгодженості між параметрами додатково застосовували аналіз Бланда — Альтмана з визначенням середньої різниці між методами та 95% меж узгодженості.

### Результати

Клініко-антропометричні характеристики обстежених дітей наведені в табл. 1. До аналізу було включено 32 пацієнти, серед яких 10 були віднесені до групи зі ступенем 0, а 22 — до групи зі ступенем 1 стеатозу. Медіана віку в усій вибірці становила 14,2 (10,4–18,0) року, при

**Таблиця 1 — Клініко-антропометричні характеристики обстежених дітей залежно від ступеня СП за даними MRI-PDFF**

Показник	Усього (n = 32)	Ступінь 0 (n = 10)	Ступінь 1 (n = 22)	p
Вік, роки	14,2 (10,4–18,0)	12,5 (11,5–15)	15,2 (10,4–18,0)	0,905
Стать, ч/ж, n (%)	20 (62,5)/12 (37,5)	7 (70,0)/3 (30,0)	13 (59,1)/9 (40,9)	> 0,05
Зріст, см	160 (138–183)	162 (138–175)	163,6 (140–183)	0,510
Вага, кг	63 (34–110)	50 (34–62)	84,7 (50–110)	0,231
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	26 (20–35)	23 (20–24,5)	29,4 (24–35)	0,135
Окружність талії, см	70 (52–106)	60 (52–66)	81,3 (60–106)	0,231

Таблиця 2 — Значення КУТ оцінки стеатозу у групах залежно від ступеня СП за MRI-PDFF

Параметр	Усього (n = 32)	Ступінь 0 (n = 10)	Ступінь 1 (n = 22)	p
ВКЗ, дБ/см	1,90 (1,80–2,40)	1,80 (1,70–2,10)	2,47 (2,40–2,70)	0,001
TAI, дБ/см/МГц	0,65 (0,59–0,80)	0,62 (0,58–0,70)	0,80 (0,75–0,80)	0,012
TSI, індекс	85,61 (78,00–92,13)	84,05 (77,90–90,00)	99,00 (95,94–101,38)	< 0,001
UGAP, дБ/см/МГц	0,58 (0,53–0,65)	0,56 (0,51–0,61)	0,70 (0,66–0,80)	0,001
DeepUSFF, %	3,00 (3,00–4,95)	3,00 (3,00–3,00)	15,69 (11,66–18,18)	< 0,001
MRI-PDFF, %	3,87 (2,87–4,26)	3,39 (2,82–3,89)	9,21 (7,63–11,31)	< 0,001

Примітки: дані наведено як медіану (IQR); p-value розраховано для порівняння груп S0 та S1.

Таблиця 3 — Сегментарна кореляція КУТ з MRI-PDFF

Параметр	S5, ρ (p)	S6, ρ (p)	S7, ρ (p)	S8, ρ (p)	MRI-PDFF, ρ (p)
DeepUSFF, %	0,735 (p < 0,001)	0,732 (p < 0,001)	0,765 (p < 0,001)	0,696 (p < 0,001)	0,792 (p < 0,001)
ВКЗ, дБ/см	0,663 (p < 0,001)	0,659 (p < 0,001)	0,655 (p < 0,001)	0,646 (p < 0,001)	0,696 (p < 0,001)
TSI, індекс	0,463 (p = 0,0018)	0,492 (p < 0,001)	0,493 (p < 0,001)	0,388 (p = 0,010)	0,532 (p < 0,001)
UGAP, дБ/см/МГц	0,491 (p < 0,001)	0,575 (p < 0,001)	0,508 (p < 0,001)	0,518 (p < 0,001)	0,555 (p < 0,001)
TAI, дБ/см/МГц	0,397 (p = 0,008)	0,461 (p = 0,0019)	0,350 (p = 0,021)	0,453 (p = 0,0023)	0,380 (p = 0,012)

цьому статистично значущих відмінностей між групами не виявлено (p = 0,905). Хлопчики становили 62,5 % усієї когорти; розподіл за статтю між групами також не відрізнявся (p > 0,05). У групі зі ступенем 1 відзначалася тенденція до вищих значень маси тіла, ІМТ та обводу талії порівняно з групою зі ступенем 0, однак ці відмінності не досягали статистичної значущості. Зріст пацієнтів у групах був зів'язаним (p = 0,510). Розподіл дітей за ступенем СП, визначеним за MRI-PDFF, показав, що 10 дітей контрольної групи не мали ознак стеатозу (S0), тоді як 22 пацієнти основної групи відповідали категорії легкого стеатозу (S1). Випадків помірного (S2) або важкого (S3) стеатозу в досліджуваній вибірці не виявлено.

Значення КУТ оцінки СП, отриманих на різних УЗ-системах, залежно від ступеня СП за даними MRI-PDFF наведено в табл. 2. У пацієнтів із легким стеатозом (S1) спостерігалось підвищення значень КУТ оцінки стеатозу порівняно з групою без стеатозу (S0) на всіх досліджуваних системах. Найбільш виражені відмінності між групами відзначалися для параметрів, що характеризували УЗ-затухання, що узгоджується зі збільшенням жирової інфільтрації печінки. Отримані дані свідчать про потенційну здатність досліджуваних УЗ-систем диференціювати дітей без СП та з початковими проявами СП.

Проведений кореляційний аналіз показав статистично значущий позитивний зв'язок між усіма досліджуваними УЗ-параметрами та показниками MRI-PDFF. Найвищу кореляцію із загальним MRI-PDFF продемонстрував DeepUSFF (ρ = 0,792; p < 0,001), далі — ВКЗ (ρ = 0,696; p < 0,001), тоді як UGAP (ρ = 0,555; p < 0,001) і TSI (ρ = 0,532; p < 0,001) також показали статистично значущий позитивний зв'язок. TAI характеризувався слабшим, проте вірогідним зв'язком із MRI-PDFF (ρ = 0,380; p = 0,012). Усі кореляції були статистично значущими.

Аналіз сегментарних значень МРТ також продемонстрував статистично значущий позитивний зв'язок для всіх досліджуваних параметрів КУТ оцінки стеатозу. Найвищі коефіцієнти кореляції з сегментами S5–S8 були виявлені для DeepUSFF (ρ = 0,696–0,765), далі для ВКЗ (ρ = 0,646–0,663), UGAP (ρ = 0,491–0,575), TSI (ρ = 0,388–0,493) та TAI (ρ = 0,350–0,461). При зіставленні із загальним MRI-PDFF найвищу кореляцію також продемонстрував DeepUSFF (ρ = 0,792), тоді як ВКЗ, UGAP, TSI та TAI мали нижчі, але статистично значущі значення ρ, що становили 0,696; 0,555; 0,532 та 0,380 відповідно (табл. 3, рис. 3).

Додатковий аналіз Бланда — Альтмана для DeepUSFF відносно MRI-PDFF продемонстрував середню різницю між методами 0,82 %, що вказує на незначне середнє зміщення КУТ відносно МРТ. 95% межі узгодженості становили від -4,10 до 5,75 %. Більшість індивідуальних спостережень перебувала в ме-

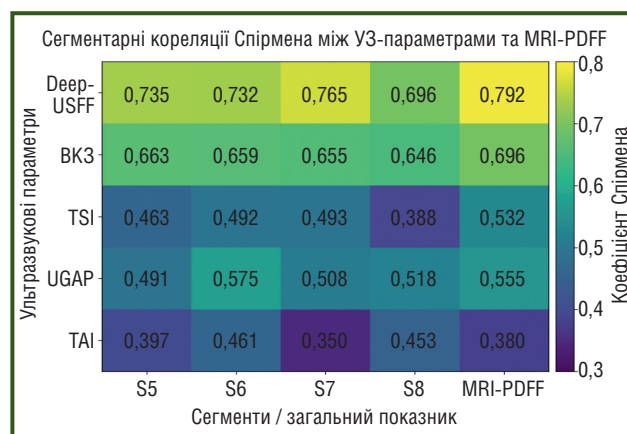


Рисунок 3 — Теплова карта сегментарних кореляцій Спірмена між параметрами КУТ і MRI-PDFF

жах цих інтервалів, однак простежувалася тенденція до збільшення різниці між методами зі зростанням середнього значення показника, що може свідчити про наявність пропорційного зміщення (рис. 4). ROC-аналіз продемонстрував, що всі досліджувані КУТ оцінки стеатозу мають статистично значущу діагностичну цінність для виявлення СП відносно бінарного референтного стандарту, сформованого за даними MRI-PDFF. Для ВКЗ оптимальний поріг становив  $\geq 2,30$ , при цьому AUC становила 0,88 (95% ДІ 0,76–0,96;  $p < 0,001$ ), що відповідало добрій дискримінаційній здатності. За цього cut-off чутливість становила 1,00 (95% ДІ 0,63–1,00), специфічність — 0,77 (95% ДІ 0,60–0,90), ППЦ — 0,50 (95% ДІ 0,25–0,75), НПЦ — 1,00 (95% ДІ 0,87–1,00), а ДТ — 0,81 (95% ДІ 0,67–0,92). Для ТАІ оптимальне порогове значення становило  $\geq 0,69$ . AUC дорівнювала 0,79 (95% ДІ 0,65–0,91;  $p = 0,005$ ), що також свідчило про добру дискримінаційну здатність. При цьому чутливість становила 1,00 (95% ДІ 0,63–1,00), специфічність — 0,71 (95% ДІ 0,54–0,85), ППЦ — 0,44 (95% ДІ 0,22–0,69), НПЦ — 1,00 (95% ДІ 0,86–1,00), а ДТ — 0,77 (95% ДІ 0,61–0,88). TSI продемонстрував високу діагностичну ефективність: cut-off становив  $\geq 97,92$ , а AUC — 0,92 (95% ДІ 0,80–1,00;  $p < 0,001$ ). За цього порогу чутливість становила 0,75 (95% ДІ 0,35–0,97), специфічність — 0,97 (95% ДІ 0,85–1,00), ППЦ — 0,86 (95% ДІ 0,42–1,00), НПЦ — 0,94 (95% ДІ 0,81–0,99), а ДТ — 0,93 (95% ДІ 0,81–0,99). Для UGAP оптимальне порогове значення становило  $\geq 0,65$ . AUC — 0,89 (95% ДІ 0,74–0,99;  $p < 0,001$ ), чутливість — 0,88 (95% ДІ 0,47–1,00), специфічність — 0,86 (95% ДІ 0,70–0,95), ППЦ — 0,58 (95% ДІ 0,28–0,85), НПЦ — 0,97 (95% ДІ 0,83–1,00), а ДТ — 0,86 (95% ДІ 0,72–0,95). Найвищу діагностичну здатність серед досліджуваних параметрів продемонстрував DeepUSFF, оптимальний поріг становив  $\geq 5,20$ , а AUC досягала 0,98 (95% ДІ 0,93–1,00;  $p < 0,001$ ), що відповідало відмінній дискримінаційній здатності, чутливість становила 1,00 (95% ДІ 0,63–1,00), специфічність — 0,91 (95% ДІ 0,77–0,98), ППЦ — 0,73 (95% ДІ 0,39–0,94), НПЦ — 1,00 (95% ДІ 0,89–1,00), а ДТ — 0,93 (95% ДІ 0,81–0,99) (табл. 4, рис. 5).

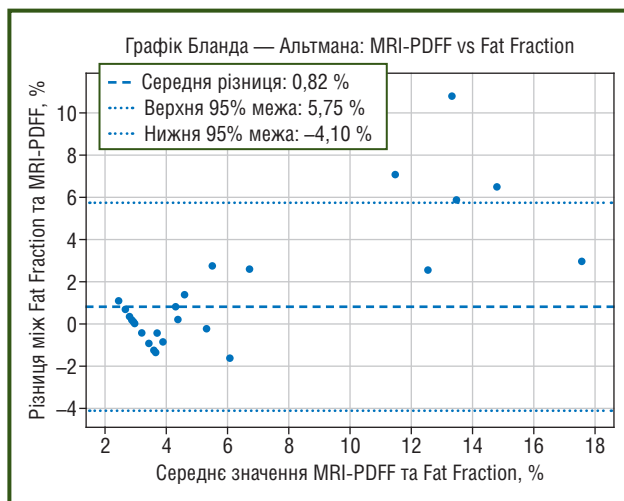


Рисунок 4 — Графік Бланда — Альтмана для MRI-PDFF та DeepUSFF. Центральна лінія відповідає середній різниці між методами, верхня та нижня — 95% межах узгодженості

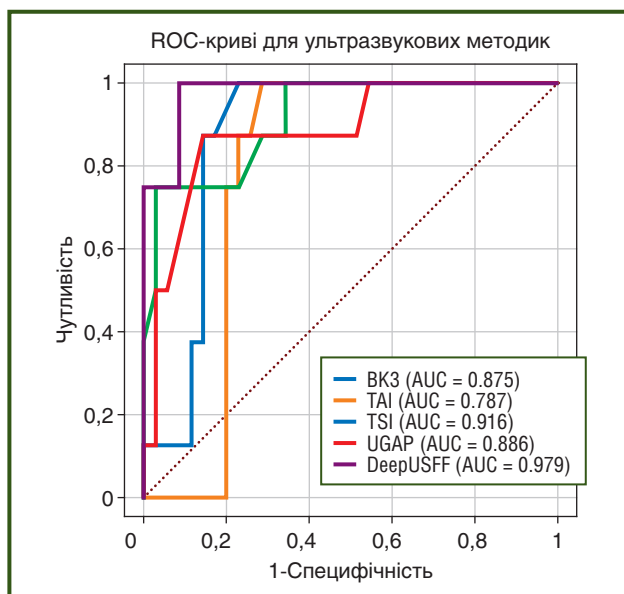
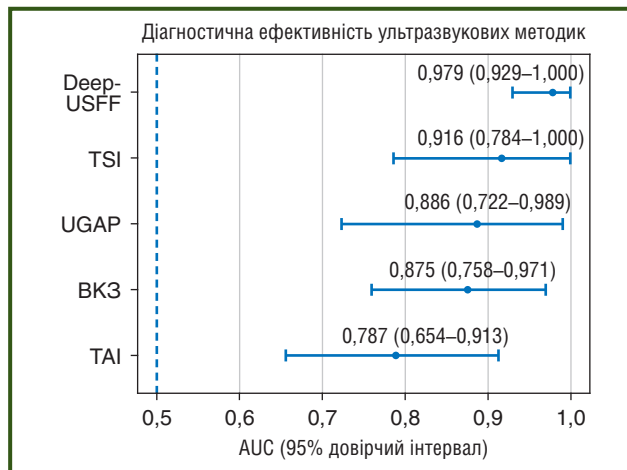


Рисунок 5 — ROC-криві для ВКЗ, ТАІ, TSI, UGAP та DeepUSFF у виявленні стеатозу печінки відносно MRI-PDFF

Таблиця 4 — ROC-аналіз ультразвукових методик із 95% довірчими інтервалами

Метод	Cut-off	AUC (95% ДІ)	Чутливість (95% ДІ)	Специфічність (95% ДІ)	ППЦ (95% ДІ)	НПЦ (95% ДІ)	ДТ (95% ДІ)
ВКЗ, дБ/см	$\geq 2,30$	0,88 (0,76–0,96)	1,00 (0,63–1,00)	0,77 (0,60–0,90)	0,50 (0,25–0,75)	1,00 (0,87–1,00)	0,81 (0,67–0,92)
ТАІ, дБ/см/МГц	$\geq 0,69$	0,79 (0,65–0,91)	1,00 (0,63–1,00)	0,71 (0,54–0,85)	0,44 (0,22–0,69)	1,00 (0,86–1,00)	0,77 (0,61–0,88)
TSI, індекс	$\geq 97,92$	0,92 (0,80–1,00)	0,75 (0,35–0,97)	0,97 (0,85–1,00)	0,86 (0,42–1,00)	0,94 (0,81–0,99)	0,93 (0,81–0,99)
UGAP, дБ/см/МГц	$\geq 0,65$	0,89 (0,74–0,99)	0,88 (0,47–1,00)	0,86 (0,70–0,95)	0,58 (0,28–0,85)	0,97 (0,83–1,00)	0,86 (0,72–0,95)
DeepUSFF, %	$\geq 5,20$	0,98 (0,93–1,00)	1,00 (0,63–1,00)	0,91 (0,77–0,98)	0,73 (0,39–0,94)	1,00 (0,89–1,00)	0,93 (0,81–0,99)

Примітки: ППЦ — позитивна прогностична цінність; НПЦ — негативна прогностична цінність; ДТ — діагностична точність.



**Рисунок 6 — Порівняння діагностичної ефективності методик КУТ стеатометрії за значеннями AUC з 95% довірчими інтервалами**

За результатами попарного порівняння площ під ROC-кривими методом Делонга лише DeepUSFF продемонстрував статистично значущу перевагу над TAI ( $p = 0,006$ ). Для інших пар методів статистично значущих відмінностей AUC не виявлено, хоча для порівняння DeepUSFF і BK3 спостерігалася тенденція до значущості ( $p = 0,058$ ) (рис. 6).

## Обговорення

У поданому дослідженні було визначено діагностичні порогові значення КУТ для виявлення СП у дітей відносно MRI-PDFF як референтного стандарту. Для BK3 оптимальне порогове значення становило  $\geq 2,3$ , для TAI —  $\geq 0,69$ , для TSI —  $\geq 97,92$ , для UGAP —  $\geq 0,65$ , а для DeepUSFF —  $\geq 5,2$ . Отримані порогові значення можуть розглядатися як потенційні діагностичні точки прийняття рішення для розмежування пацієнтів без СП та з легким СП у педіатричній популяції.

Одним із головних результатів дослідження стало виявлення статистично значущого позитивного зв'язку між усіма досліджуваними УЗ-параметрами та MRI-PDFF. Найвищу кореляцію із загальним MRI-PDFF продемонстрував DeepUSFF ( $\rho = 0,792$ ), далі — BK3 ( $\rho = 0,696$ ). UGAP ( $\rho = 0,555$ ) і TSI ( $\rho = 0,532$ ) також показали статистично значущий позитивний зв'язок. TAI характеризувався слабшим, проте вірогідним зв'язком із MRI-PDFF ( $\rho = 0,380$ ). Ці результати свідчать про те, що КУТ оцінки стеатозу загалом відображають ступінь жирової інфільтрації печінки, визначений за допомогою МРТ, хоча сила цього зв'язку відрізняється залежно від параметра конкретного приладу.

Порівняльний аналіз діагностичної ефективності показав, що найкращі результати були отримані для DeepUSFF та TSI, які характеризувалися найвищими значеннями AUC — 0,979 і 0,916 відповідно. UGAP і BK3 також продемонстрували добру діагностичну здатність із AUC 0,886 та 0,875 відповідно, тоді як TAI мав нижчу, хоча клінічно значущу дискримінаційну здатність (AUC 0,788).

Отримані в цьому дослідженні результати загалом узгоджуються з сучасними даними щодо КУТ оціню-

вання СП, накопиченими у дорослих когортах [19]. У дорослих пацієнтів параметри КУТ та DeepUSFF послідовно демонстрували сильний зв'язок із MRI-PDFF і добру або відмінну діагностичну ефективність для виявлення СП. Зокрема, у дослідженні Rónaszéki et al. параметри TAI та TSI мали значущу кореляцію з MRI-PDFF ( $r = 0,78$  та  $r = 0,68$  відповідно), а TAI перевищував TSI за здатністю виявляти стеатоз при MRI-PDFF  $\geq 5\%$  та  $\geq 10\%$  [20]. Аналогічно у дослідженні Jeon et al. УЗ-фракція жиру, розрахована на основі КУТ, продемонструвала сильну кореляцію з MRI-PDFF ( $r = 0,86$ ; 95% ДІ 0,82–0,90) та відмінну діагностичну ефективність для виявлення СП, визначеного як MRI-PDFF  $\geq 5\%$  (AUC = 0,97; 95% ДІ 0,93–0,99), при оптимальному пороговому значенні 5,7% [21].

Педіатричних досліджень істотно менше, однак саме вони є найбільш релевантними для інтерпретації наших результатів. У роботі Zalcman et al. UDFP у дітей продемонстрував сильну узгодженість із MR-PDFF, а оптимальний поріг 6% забезпечував добру чутливість і специфічність для виявлення СП при MR-PDFF  $\geq 6\%$  [22]. У дослідженні Alves et al., яке включало дітей, підлітків і молодих дорослих, для КУТ поріг 0,55 дБ/см/МГц асоціювався з AUC 0,75 щодо виявлення СП (PDFF  $> 5\%$ ) [23]. Схожим за дизайном до нашої роботи є дослідження Vozbeyoglu et al. у дітей, у якому для виявлення СП було запропоновано порогові значення 0,75 дБ/см/МГц для TAI та 92,44 для TSI, а самі TAI і TSI мали дуже високі показники AUC — 0,95 та 0,96 відповідно [24]. Крім того, критичний літературний огляд Ezenwuba та Hynes показав, що УЗ у педіатрії має значний потенціал для скринінгу СП, а КУТ оцінки стеатозу демонструють вищу точність, ніж сірошкальний В-режим. Водночас автори наголосили, що опубліковані дані залишаються обмеженими, а відсутність усталених і валідованих cut-off є однією з головних перешкод для широкого клінічного впровадження цих методів [25].

Водночас пряме зіставлення cut-off між дослідженнями потребує обережності. По-перше, різні автори використовували різні референтні порогові значення MRI-PDFF —  $\geq 5\%$ ,  $\geq 5,5\%$  або  $\geq 6\%$ , що може зміщувати оптимальні УЗ-параметри. По-друге, склад когорти в нашому дослідженні був відносно однорідним і переважно включав дітей без стеатозу або з легким СП, без представленості S2-S3, тоді як в інших роботах спектр жирової інфільтрації був ширшим. По-третє, параметри коефіцієнта затухання не є повністю взаємозамінними між різними УЗ-системами. У нещодавньому дослідженні Ferraioli et al. було показано суттєву міжсистемну варіабельність КУТ оцінок стеатозу, яка фактично виключає їх повну взаємозамінність для діагностики та динамічного спостереження [26]. Міжсистемні відмінності, імовірно, зумовлені різними алгоритмами розрахунку параметрів КУТ оцінки стеатозу, характеристиками датчиків, робочими частотами та підходами до встановлення ДІ, позиціонуванням пацієнта та кількістю вимірювань, а фізичні параметри залишаються специфічними для кожного виробника. Саме тому певні розбіжності в діагностичних порогох між системами слід вважати очікуваними [27].

Отримані результати свідчать, що оцінка стеатозу за допомогою КУТ може бути корисним інструментом для раннього виявлення СП у дітей. Це має особливе значення для скринінгу пацієнтів із надлишковою масою тіла та ожирінням, які належать до групи підвищеного ризику розвитку МАСХП. Крім того, висока кореляція окремих УЗ-параметрів із MRI-PDFF вказує на потенційну придатність цих методів для динамічного неінвазивного спостереження за змінами жирової інфільтрації печінки у процесі лікування або модифікації способу життя [28].

Крім того, у дітей із надлишковою масою тіла та ожирінням на результати УЗД можуть впливати додаткові технічні чинники [29]. Зокрема, збільшення товщини підшкірної жирової клітковини здатне змінювати акустичні умови сканування та впливати на візуалізацію печінкової паренхіми і параметри КУТ оцінки стеатозу. Це може частково пояснювати варіабельність результатів і обмеження відтворюваності УЗ-оцінки стеатозу в дітей з ожирінням [30].

Це дослідження має кілька обмежень. По-перше, воно було одноцентровим, що може обмежувати узагальнення отриманих результатів щодо ширшої педіатричної популяції. По-друге, вибірка була відносно невеликою, що могло вплинути на статистичну стабільність окремих діагностичних оцінок, зокрема АUC, чутливості, специфічності та похідних прогностичних показників. У зв'язку з цим отримані результати слід розглядати як попередні та такі, що потребують підтвердження у більших незалежних педіатричних когортах. По-третє, у дослідженні не використовували гістологічну верифікацію, тому MRI-PDFF, хоча й був обраний як неінвазивний референтний стандарт, не дозволяв безпосередньо зіставити результати з морфологічними змінами печінки. Крім того, отримані порогові значення слід розглядати як залежні від технічних характеристик конкретної УЗ-системи та виробника, оскільки вони можуть не повністю відтворюватися на інших УЗ-системах. Окремим методологічним обмеженням є використання порогів MRI-PDFF Tang et al. для класифікації ступеня стеатозу. Хоча MRI-PDFF широко застосовується у педіатричних дослідженнях як неінвазивний референтний метод, єдині валідовані порогові значення, специфічні для педіатричної популяції та градації СП, на сьогодні залишаються недостатньо стандартизованими. Тому отримані ультразвукові порогові значення слід інтерпретувати як попередні та залежні від обраного MRI-PDFF референтного критерію.

Подальші дослідження мають бути спрямовані на багатопробільну валідацію отриманих результатів у більших педіатричних когортах, стандартизацію діагностичних порогів для дітей та оцінку повторюваності параметрів КУТ у різних центрах.

## Висновки

Отримані результати показали, що оцінки стеатозу за допомогою КУТ мають статистично значущий зв'язок із MRI-PDFF і можуть відображати ступінь жирової інфільтрації печінки у дітей. Для різних УЗ-систем і параметрів можуть існувати відмінні діагностичні порогові значення, що підкреслює необхідність стандартизації

підходу до інтерпретації результатів. Оцінки стеатозу за допомогою КУТ можуть бути корисними як доступні неінвазивні методи скринінгу СП в педіатричній практиці, зокрема у дітей із надлишковою масою тіла та ожирінням. Водночас для ширшого клінічного впровадження цих підходів необхідні подальша стандартизація методики, зовнішня валідація та підтвердження відтворюваності результатів у більших багатоцентрових дослідженнях.

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

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

**Внесок авторів.** Пушкаренко О.А. — дослідницька концепція та дизайн, збір та/або узагальнення даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; Жайворонок М.М. — аналіз та інтерпретація даних, критичне рецензування статті; Динник О.Б., Калій В.В. — дослідницька концепція та дизайн, критичне рецензування статті, остаточне затвердження статті; Ємець О.Т. — збір та/або узагальнення даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, критичне рецензування статті; Дереш Н.В. — збір та/або узагальнення даних, аналіз та інтерпретація даних, критичне рецензування статті.

## Список літератури

1. Schwimmer JB, Biddinger SB, Ibrahim SH. MASLD in children: integrating epidemiological trends with mechanistic and translational advances. *J Clin Invest.* 2025;135(13):e186422. doi: 10.1172/JCI186422.
2. Kostrzeba E, Bik-Multanowski M, Brandt-Heunemann S, et al. Pediatric MASLD in Severe Obesity: Current Clinical Perspectives on Diagnosis and Treatment. *J Clin Med.* 2025;15(1):137. doi: 10.3390/jcm15010137.
3. Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2025;31(Suppl):32-50. doi: 10.3350/CMH.2024.0431.
4. Amini-Salehi E, Letafatkar N, Norouzi N, et al. Global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease: an updated meta-analysis on 78 million population over 38 countries. *Arch Med Res.* 2024;55(6):103043. doi: 10.1016/j.amed.2024.103043.
5. Panganiban J, Kehar M, Ibrahim SH, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in children with obesity: An Obesity Medicine Association (OMA) and expert joint perspective 2025. *Obesity Pillars.* 2025;14:100164. doi: 10.1016/j.obpill.2025.100164.
6. Horlenko O, Pushkarenko O. Non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: a meta-analysis. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna.* 2022;18(3):219-227. doi: 10.15557/PiMR.2022.0032.
7. Vajro P, Lenta S, Socha P, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(5):700-713. doi: 10.1097/MPG.0b013e318252a13f.
8. Ferraioli G, Barr RG. Recent advances in noninvasive assessment of liver steatosis. *Pol Arch Intern Med.* 2024;134(4):16703. doi: 10.20452/pamw.16703.
9. Zhavoronok M, Dynnyk O, Deresh N, Shcherbina O, Kobylak N. Correlation between ultrasound attenuation coefficient mea-

- surement (ACM) and MRI PDFF assessment for evaluating liver steatosis in MASLD. *WFUMB Ultrasound Open*. 2026;4(1):100108. doi: 10.1016/j.wfumbo.2026.100108.
10. Serai SD, Panganiban J, Dhyani M, Degnan AJ, Anupindi SA. Imaging Modalities in Pediatric NAFLD. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(3):200. doi: 10.1002/cld.994.
11. Marzuillo P, Grandone A, Perrone L, Miraglia Del Giudice E. Controversy in the diagnosis of pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015;21(21):6444. doi: 10.3748/wjg.v21.i21.6444.
12. Cekuolis A, Schreiber-Dietrich D, Augustiniene R, et al. Incidental Findings in Pediatric Patients: How to Manage Liver Incidentaloma in Pediatric Patients. *Cancers (Basel)*. 2023;15(8):2360. doi: 10.3390/cancers15082360.
13. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis — 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659-689. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025.
14. Zhaiworonok MM, Dynnyk OB. Multiparametric ultrasound steatometry in hepatic steatosis: a literature review and own data. *Current Aspects of Military Medicine*. 2025;32(1):171-194. doi: 10.32751/2310-4910-2025-32-1-14.
15. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.
16. Ferraioli G, Barr RG, Berzigotti A, et al. WFUMB Guidelines/Guidance on Liver Multiparametric Ultrasound. Part 2: Guidance on Liver Fat Quantification. *Ultrasound Med Biol*. 2024;50(8):1088-1098. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2024.03.014.
17. Tang A, Desai A, Hamilton G, et al. Accuracy of MR Imaging-estimated Proton Density Fat Fraction for Classification of Dichotomized Histologic Steatosis Grades in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Radiology*. 2014;274(2):416. doi: 10.1148/radiol.14140754.
18. Polti G, Frigerio F, Del Gaudio G, et al. Quantitative ultrasound fatty liver evaluation in a pediatric population: comparison with magnetic resonance imaging of liver proton density fat fraction. *Pediatr Radiol*. 2023;53(12):2458-2465. doi: 10.1007/S00247-023-05749-9.
19. Pyo JH, Cho SJ, Choi SC, et al. Diagnostic performance of quantitative ultrasonography for hepatic steatosis in a health screening program: a prospective single-center study. *Ultrasonography*. 2024;43(4):250. doi: 10.14366/usg.24040.
20. Ronaszeki AD, Budai BK, Csongrady B, et al. Tissue attenuation imaging and tissue scatter imaging for quantitative ultrasound evaluation of hepatic steatosis. *Medicine*. 2022;101(33):e29708. doi: 10.1097/MD.0000000000029708.
21. Jeon SK, Lee JM, Joo I, Yoon JH, Lee G. Two-dimensional Convolutional Neural Network Using Quantitative US for Non-invasive Assessment of Hepatic Steatosis in NAFLD. *Radiology*. 2023;307(1):e221510. doi: 10.1148/radiol.221510.
22. Zalcmán M, Barth RA, Rubesova E. Real-time ultrasound-derived fat fraction in pediatric population: feasibility validation with MR-PDFF. *Pediatr Radiol*. 2023;53(12):2466-2475. doi: 10.1007/s00247-023-05752-0.
23. Alves VPV, Dillman JR, Tkach JA, Bennett PS, Xanthakos SA, Trout AT. Comparison of Quantitative Liver US and MRI in Patients with Liver Disease. *Radiology*. 2022;304(3):660-669. doi: 10.1148/radiol.212995.
24. Bozbeyoglu SG, Asik M. Comparison of Ultrasound-Based Techniques and Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction in Measuring the Amount of Hepatic Fat in Children with Hepatosteatois. *Medeni Med J*. 2025;40(2):46. doi: 10.4274/MMJ.galenos.2025.34017.
25. Ezenwuba BN, Hynes CM. Ultrasound screening of paediatric non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A critical literature review. *Radiography*. 2024;30(5):1317-1325. doi: 10.1016/j.radi.2024.07.006.
26. Ferraioli G, Roccarina D, Barr RG. Intersystem and Interoperator Agreement of US Attenuation Coefficient for Quantifying Liver Steatosis. *Radiology*. 2024;313(1):e240162. doi: 10.1148/radiol.240162.
27. Kavvadas D, Rafailidis V, Liakos A, et al. Quantitative Ultrasound for Hepatic Steatosis: A Systematic Review Highlighting the Diagnostic Performance of Ultrasound-Derived Fat Fraction. *Diagnostics*. 2025;15(20):2640. doi: 10.3390/diagnostics15202640.
28. Lee SJ, Kim SU. Noninvasive monitoring of hepatic steatosis: controlled attenuation parameter and magnetic resonance imaging-proton density fat fraction in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(6):523-530. doi: 10.1080/17474124.2019.1608820.
29. D'Hondt A, Rubesova E, Xie H, et al. Liver Fat Quantification by Ultrasound in Children: A Prospective Study. 2021;217(4):996-1006. doi: 10.2214/AJR.20.24874.
30. Draijer LG, Feddoui S, Bohte AE, et al. Comparison of diagnostic accuracy of screening tests ALT and ultrasound for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *European Journal of Pediatrics*. 2019;178(6):863-870. doi: 10.1007/s00431-019-03362-3.

Отримано/Received 11.03.2026

Рецензовано/Revised 09.04.2026

Прийнято до друку/Accepted 05.05.2026

#### Information about authors

Olha Pushkarenko, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Radiologist, Ultrasound Diagnostics Specialist, Pediatrician, Medical Faculty, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: olga.pushkarenko@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7143-029X>

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

Oleh Dynnyk, PhD, Director, Institute of Elastography LLC, Kyiv, Ukraine; e-mail: obdynnyk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8066-631X>

Olha Yemets, MD, Radiologist, Medical Center Euroclinic, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: olha.yemets99@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-4844-3391>

Natalia Deresh, PhD, Radiologist, LifeScan Clinic, Kyiv, Ukraine; e-mail: natalka.deresh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5140-3369>

Vasyl Kaliy, MD, DSc, PhD, Dean of Medical Faculty 2, Professor of the Department of Public Health and Humanities, Oncologist, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: vasyk.kaliy@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5260-3282>

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

**Information about funding.** This study received no external funding.

**Authors' contribution.** O. Pushkarenko — research concept and design, data collection and/or data compilation, data analysis and interpretation, manuscript writing; M. Zhaiworonok — data analysis and interpretation, critical revision of the manuscript; O. Dynnyk, V. Kaliy — research concept and design, final approval of the manuscript; O. Yemets — data collection and/or data compilation, data analysis and interpretation, manuscript writing, critical revision of the manuscript; N. Deresh — data collection and/or data compilation, data analysis and interpretation, critical revision of the manuscript.

O.A. Pushkarenko<sup>1</sup>, M.M. Zhaivoronok<sup>2</sup>, O.B. Dynnyk<sup>3</sup>, O.T. Yemets<sup>4</sup>, N.V. Deresh<sup>5</sup>, V.V. Kaliy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

<sup>2</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> Institute of Elastography LLC, Kyiv, Ukraine

<sup>4</sup> Medical Center Euroclinic, Uzhhorod, Ukraine

<sup>5</sup> LifeScan Clinic, Kyiv, Ukraine

### Determination of ultrasound diagnostic thresholds for detecting early hepatic steatosis in children: a comparative evaluation of different ultrasound systems using MRI-PDFF as the reference standard

**Abstract. Background.** Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease is one of the most common chronic liver diseases in pediatric population, especially among children with overweight and obesity. Early detection of hepatic steatosis (HS) is of important clinical relevance; however, the use of invasive methods in pediatrics is limited. Magnetic resonance imaging-proton density fat fraction (MRI-PDFF) is regarded as a non-invasive reference standard for the quantitative assessment of HS, although its availability in routine clinical practice remains extremely limited. In this context, quantitative ultrasound techniques (QUT) for the assessment of HS appear promising; however, their diagnostic threshold values in children require further clarification. The purpose was to compare the results of QUT-based steatometry obtained on different ultrasound systems with MRI-PDFF findings and to determine the optimal diagnostic thresholds for HS in children.

**Materials and methods.** This study had a prospective, single-center, comparative diagnostic design. The analysis included 32 children aged 10–18 years: 10 without HS (S0) and 22 with mild steatosis (S1) according to MRI-PDFF. QUT-based steatometry parameters obtained on different ultrasound systems were evaluated, including attenuation coefficient measurement (ACM), ultrasound-guided attenuation parameter (UGAP), tissue attenuation imaging (TAI), tissue scatter distribution imaging (TSI), and Deep Ultrasound

Fat Fraction (DeepUSFF). Correlation analysis and receiver operating characteristic (ROC) analysis were performed, including determination of the area under the ROC curve (AUC) and optimal cut-off values using MRI-PDFF as the reference standard. **Results.** All investigated ultrasound parameters demonstrated a statistically significant positive association with MRI-PDFF. The strongest correlation with overall MRI-PDFF was observed for DeepUSFF ( $\rho = 0.792$ ;  $p < 0.001$ ), followed by ACM ( $\rho = 0.696$ ;  $p < 0.001$ ), UGAP ( $\rho = 0.555$ ;  $p < 0.001$ ), TSI ( $\rho = 0.532$ ;  $p < 0.001$ ), and TAI ( $\rho = 0.380$ ;  $p = 0.012$ ). According to ROC analysis, the optimal threshold values for detecting HS were as follows: ACM  $\geq 2.30$  (AUC 0.88), TAI  $\geq 0.69$  (AUC 0.79), TSI  $\geq 97.92$  (AUC 0.92), UGAP  $\geq 0.65$  (AUC 0.89), and DeepUSFF  $\geq 5.20$  (AUC 0.98). DeepUSFF demonstrated the highest diagnostic performance. **Conclusions.** QUT for assessing steatosis show a statistically significant association with MRI-PDFF and may be useful for the non-invasive early detection of HS in children. Different ultrasound platforms are characterized by different diagnostic thresholds, highlighting the need for standardization of approaches and further external validation in larger pediatric cohorts.

**Keywords:** steatotic liver disease; children; ultrasound; quantitative ultrasound techniques; attenuation coefficient measurement; magnetic resonance imaging-proton density fat fraction

Губська О.Ю., Ваньчицький А.О., Ткаченко В.І., Кірієнко В.Т.,  
Кузьмінець А.А., Панін А.В., Денесюк О.Р.  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

## Синдром подразненого кишечника та функціональний запор: можливості лікувального харчування при розладах кишково-мозкової взаємодії

**Резюме.** Розлади кишково-мозкової взаємодії (РКМВ), зокрема синдром подразненого кишечника (СПК) і функціональний запор, є поширеними станами, їх глобальна поширеність оцінюється як 4,1 і 11,7 % відповідно. Більшість пацієнтів визначають їжу як основний тригер симптомів цих захворювань, що робить дієтичні втручання базисом терапії РКМВ. У цій статті розглянуто сучасні дієтичні підходи при РКМВ. Загальні рекомендації щодо раціонального харчування, такі як настанови Національного інституту здоров'я (NICE) і Британської дієтологічної асоціації (BDA), використовуються як терапія першої лінії. У свою чергу дієта з низьким вмістом FODMAP (LFD) є вторинною стратегією при стійкій симптоматиці. Окремо висвітлено роль харчових волокон, серед яких доведено клінічну ефективність при СПК має лише псиліум. LFD є трьохетапним протоколом, що включає фазу обмеження, реінтродукцію та персоналізацію раціону. Метааналізи підтверджують її перевагу над іншими дієтичними втручаннями щодо зменшення загальних симптомів, абдомінального болю та здуття. Довгострокові дослідження свідчать, що 57–67 % пацієнтів досягають стійкого полегшення симптомів при дотриманні персоналізованої LFD протягом 6–12 місяців. Водночас варто підкреслити, що подібні дієтичні втручання потребують супроводу кваліфікованого дієтолога, а індивідуалізований підхід є ключовим у досягненні тривалого терапевтичного ефекту. Метою даної статті є огляд та узагальнення сучасних даних щодо можливостей лікувального харчування при поширених розладах кишково-мозкової взаємодії, зокрема синдромі подразненого кишечника та функціональному запорі.

**Ключові слова:** розлади кишково-мозкової взаємодії; синдром подразненого кишечника; функціональний запор; дієтичні втручання; дієта з низьким вмістом FODMAP

### Вступ

У класифікації Римської фундації (Римські критерії IV) було виділено п'ять споріднених розладів, пов'язаних зі скаргами з боку нижніх відділів травного каналу. Це синдром подразненого кишечника (СПК), функціональний запор (ФЗ) функціональна діарея, функціональне здуття та неспецифічний функціональний кишковий розлад [1]. До найпоширеніших розладів кишково-мозкової взаємодії (РКМВ) належать ФЗ і СПК. Згідно з опитуванням, проведеним в 2021 році, у якому взяли участь понад 54 тисячі осіб з усього світу, ці розлади спостерігаються із частотою 11,7 % (ФЗ) і 4,1 % (СПК) [2].

Більшість пацієнтів із цими розладами вважають їжу провокуючим фактором власних скарг і симптомів з боку травного каналу. На сьогодні саме специфічне дієтичне харчування стало базисним у веденні хворих на РКМВ, зокрема СПК і ФЗ. Наприклад, у дослідженні майже 200 пацієнтів із СПК 84 % визнавали їжу ключовим тригером своїх симптомів [3]. У багатьох пацієнтів із симптомами, що пов'язані з прийомом їжі, зміна раціону є природним першим кроком у плані лікування. На сьогодні найбільше досліджень, присвячених дієтотерапії при РКМВ, зосереджено на СПК і ФЗ [4].

**Мета:** виконати огляд та узагальнити сучасні дані щодо можливостей лікувального харчування при по-

ширених розладах кишково-мозкової взаємодії, зокрема синдромі подразненого кишечника і функціональному запорі.

### Дієтичні втручання при СПК Загальні дієтичні рекомендації

Загальні стратегії дієтичних втручань для пацієнтів зі СПК та іншими РКМВ описані Національним інститутом здоров'я (NICE), Велика Британія [5], і рекомендаціями Британської дієтологічної асоціації (BDA) [6] і включають перш за все формування здорових харчових звичок (табл. 1). Обидва джерела цих рекомендацій базуються на доказах низької та помірної якості.

Клінічні рекомендації NICE і BDA визначають стратегії раціонального харчування як терапію першої лінії для хворих на СПК, тоді як дієта з низьким вмістом ферментованих вуглеводів — FODMAP (low-FODMAP diet, LFD) є резервною для пацієнтів зі стійкою симптоматикою. Проте нещодавній метааналіз показав, що рекомендації NICE не є кращими за LFD або контрольні дієтичні втручання при СПК (у вигляді переважно загальних рекомендацій з раціонального харчування) [7]. Це суперечить результатам окремих досліджень, у яких рекомендації NICE мали подібну до LFD ефективність, забезпечуючи адекватне полегшення в 41% учасників дослідження СПК з діареєю (СПК-Д) [8] і знижуючи загальну оцінку за шкалою тяжкості СПК (IBS-SSS) у 46% учасників іншого дослідження [9]. Незважаючи на цю розбіжність, інші аспекти рекомендацій NICE, такі як легкість впровадження і ширші переваги для здоров'я, дозволяють розглядати їх як первинне втручання при лікуванні кишкових розладів (табл. 1).

### Додавання харчових волокон

Історично харчові волокна розглядалися передусім як засіб профілактики запорів. Проте уявлення про їхню роль суттєво розширилися: результати клінічних та експериментальних досліджень свідчать про їхній вплив на

мікробіоту кишечника та метаболічні процеси. У зв'язку з цим харчові волокна привертають дедалі більшу увагу як терапевтичний інструмент, зокрема в пацієнтів із синдромом подразненого кишечника.

Харчові волокна — це різноманітна група неперетравлюваних вуглеводів, які складаються з ланцюгів мономерів цукрів різної довжини. Вони характеризуються різною структурою, функціональними властивостями (об'єм, в'язкість/утворення гелю, ступінь ферментованості) (табл. 2) і клінічними ефектами [10]. Харчові волокна включають широкий спектр волокон різного типу і функціонального призначення [11]. Хоча харчові волокна широко застосовуються в клінічній практиці, вплив цілеспрямованої та систематичної корекції їх споживання в пацієнтів із СПК залишається недостатньо вивченим за рахунок нестачі саме рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). Незважаючи на загальноприйняте розуміння позитивного впливу харчових волокон на запори, рекомендації NICE радять обмежити споживання продуктів з високим вмістом клітковини (наприклад, цільнозернового хліба) та резистентного крохмалю (наприклад, оброблених або повторно розігрітих страв), здебільшого на підставі експертної думки стосовно погіршення стану деяких хворих. Основні клінічні дані стосуються використання певних видів харчових волокон як добавок, переважно псиліуму (іспагула) та пшеничних висівків.

Метааналізи засвідчили симптоматичну користь лише від псиліуму (7–30 г/день, кількість пацієнтів, яких потрібно лікувати, = 7), але не від висівків, інуліну чи олігосахаридів [12, 13]. На підставі цих висновків клінічні рекомендації радять застосовувати розчинні харчові волокна й уникати нерозчинних у пацієнтів з кишковими розладами, такими як СПК і хронічний ідіопатичний запор. На жаль, визначення користі клітковини на основі її розчинності — це спрощення, що не враховує всі механізми впливу волокон на мікробіом і функції кишечника [10, 14].

**Таблиця 1 — Принципи здорового харчування при захворюваннях кишечника на основі рекомендацій NICE і BDA [5, 6]**

Загальні харчові рекомендації	
Режим прийому їжі	Вживати їжу регулярно Сидіти під час прийому їжі, ретельно прожовувати й не поспішати Не пропускати прийоми їжі Уникати пізніх прийомів їжі
Вживання рідини	Вживати ≥ 8 склянок рідини на добу Надавати перевагу воді та напоям без кофеїну Обмежити чай та каву, алкоголь і газовані напої
Вживання клітковини	При збільшенні споживання клітковини віддавати перевагу розчинній клітковині (наприклад, овес) Обмежити споживання фруктів до 3 порцій на день Уникати добавок із пшеничних висівків
Провокуючі продукти (тригери)	Обмежити гостру їжу, якщо вона є тригером Обмежити жири, якщо вони є тригером Спробувати безлактозну дієту, якщо є підозра на непереносимість лактози
При окремих захворюваннях	
Діарея	Уникати сорбітолу та штучних підсолоджувачів
Запор	Пробне додавання насіння льону (2 столові ложки на день потягом 3 місяців)
Здуття та метеоризм	Збільшити споживання вівса та насіння льону

**Таблиця 2 — Типи харчових волокон за функціональними властивостями**

Тип	Опис	Харчові джерела	Приклади додаткових джерел
<b>Об'ємні, мінімально ферментовані</b>			
Целюлоза	Основний компонент клітинних стінок рослин, складається з глюкозних одиниць	Цільні злаки, фрукти, овочі, бобові, горіхи, 25 % від усіх волокон у злаках (вище, якщо висівки збережені) та фруктах; 33 % від волокон в овочах і горіхах; харчова добавка E460 (загусник)	
Лігнін	Компонент клітинних стінок рослин; не є полісахаридом, але функціонує як харчове волокно	Цільні злаки, фрукти, овочі, бобові, горіхи	
<b>В'язкі, об'ємні, мінімально ферментовані</b>			
Псиліум	Геміцелюлоза, що складається з арабінози та ксилози	Подорожник яйцеподібний	Добавки з псиліумної пудри (Fibogel, Metamucil тощо); лущиння насіння подорожника
Метилцелюлоза	Синтетичне похідне целюлози	Харчова добавка E461 (емульгатори, стабілізатори, загусники)	Добавка Citrucel
Стеркулія	Камедь з тропічних дерев роду Sterculia	Харчова добавка E416 (емульгатори, стабілізатори, загусники)	Добавка Normafibre
Резистентний крохмаль	Стійкий до перетравлення крохмаль класифікується таким чином: RS1 — фізично недоступний крохмаль RS2 — гранульований крохмаль RS3 — приготований і охолоджений крохмаль RS4 — хімічно модифікований крохмаль RS5 — комплекси амілози з ліпідами	RS1: цільні злаки, бобові, насіння RS2: зелені банани, сира картопля RS3: приготовлений і охолоджений хліб, паста, картопля, рис RS4: харчові добавки	
<b>В'язкі, ферментовані</b>			
Бета-глюкани	Тип геміцелюлози, що складається з одиниць D-глюкози	Цільні злаки, переважно ячмінь та овес	Добавка Betaglucare
Пектин	Компонент клітинних стінок рослин, що складається з галактуронових кислот	Фрукти та овочі (особливо шкірка та бобові в цілому); харчова добавка E440 (загусники)	
<b>Ферментовані</b>			
Фруктани (інулінового типу)	Лінійні молекули залишків фруктози, з'єднаних β-(2→1)-зв'язками та прикріплені до ядра сахарози (ступінь полімеризації (СП) від 4; СП < 10 — фруктоолігосахариди	Корінь цикорію, топинабур, цибуля, часник, злаки; харчові добавки (жирозамінники)	ФОС (олігофруктоза Orafit), інулін
Галактоолігосахариди	Коротколанцюгові волокна (СП 3–5), складаються з фруктози, глюкози та галактози	Бобові, грудне молоко	Добавки з галактоолігосахаридами (Vimuno), олігосахариди грудного молока
Ксилоолігосахариди	Коротколанцюгові волокна, що складаються з 2–4 одиниць ксилози	У невеликих кількостях у фруктах, овочах і меді	Добавка Normafibre
Полідекстроза	Синтетичний полісахарид, що складається з глюкозних одиниць у поєднанні із сорбітом	Низькокалорійний підсолонювач; харчова добавка E1200 (наповнювач і загусник)	

Уведення харчових волокон у харчування пацієнтів зі СПК має на меті чотири цілі. По-перше, вони застосовуються для нормалізації випорожнень. Наприклад, волокна з водоутримуючими властивостями (пшеничні висівки, багаса — жом із цукрової тростини) можуть прискорювати транзит через товсту кишку і збільшувати об'єм калу, тоді як в'язкі волокна (псиліум) сприяють формуванню випорожнень. По-друге, харчові волокна завдяки своїм безпосереднім та опосередкованим механізмам покращують склад і функції кишкової мікробіоти. Харчові волокна можуть справляти позитивний вплив на кишечник як субстрати ферментації. Наприклад, за рахунок доставки коротколанцюгових жирних кислот до слизової оболонки товстого кишечника [15]. По-третє, харчові волокна можуть використовуватися для корекції або запобігання наслідкам інших дієтичних втручань, особливо LFD, коли знижене споживання клітковини потенційно призводить до негативних змін у характеристиках калу і зниження ферментації в дистальному відділі товстого кишечника [16].

Основною метою додавання харчових волокон є профілактика загострення симптомів СПК-3. Водночас волокна, що легко ферментуються, можуть посилювати газоутворення та здуття, тим самим провокуючи погіршення стану. Це стосується, зокрема, фруктанів, у тому числі тих, що містяться в пшеничних висівках і резистентному крохмалі. Натомість волокна з повільною ферментацією або її відсутністю, такі як псиліум чи багаса, характеризуються кращою переносимістю [17–19]. Обидва ці типи волокон завдяки уповільненню ферментації та швидкості газоутворення можуть добре переноситися при використанні одночасно з фермен-

тованими волокнами [17–19]. Однак клінічний досвід показує, що їх поступове введення переноситься краще, ніж навантаження великою дозою на початку.

Отже, клінічний ефект харчових волокон значною мірою визначається їхніми ферментативними властивостями і впливом на газоутворення. Саме ці механізми лежать в основі концепції дієти з низьким вмістом FODMAP, яка передбачає зменшення споживання коротколанцюгових вуглеводів, що легко ферментуються.

### Дієта з низьким вмістом FODMAP Патофізіологія

Спочатку вважалося, що вплив FODMAP на фізіологію кишечника зумовлений головним чином стимуляцією механорецепторів у відповідь на розширення просвіту кишечника [20]. У той час як фруктоза розтягує тонку кишку завдяки своєму осмотичному ефекту притягнення рідини, фруктани розтягують товсту кишку за рахунок виділення газів (таких як водень і метан) унаслідок бактеріальної ферментації [21]. Сучасні дослідження вказують на значно складніші механізми впливу FODMAP на патофізіологію СПК (рис. 1).

У двох дослідженнях за участю пацієнтів зі СПК-Д було виявлено, що дотримання LFD знижує рівень фекального ліпополісахариду, підвищує експресію білків щільних контактів і знижує біомаркери активації тучних клітин, включно з гістаміном і триптазою в сироватці крові [22, 23]. Хоча ці спостереження розширюють розуміння спектра можливих причин, через які FODMAP можуть спричиняти шлунково-кишкові скарги, вони ж потребують подальшого клінічного підтвердження наявності чіткого причинно-наслідкового зв'язку.



Рисунок 1 — Множинні впливи FODMAP на шлунково-кишковий тракт

У рандомізованому перехресному дослідженні з простим засліпленням Halmos та співавт. [22] 30 пацієнтів із СПК протягом 21 дня дотримувалися дієти з низьким вмістом FODMAP або звичайної австралійської дієти. Первинною кінцевою точкою була оцінка загальних шлунково-кишкових симптомів за візуально-аналоговою шкалою. У групі LFD зафіксовано вірогідне зменшення симптомів порівняно з контрольною (22,8 проти 44,9;  $p < 0,001$ ) [24–26]. Подальші рандомізовані контрольовані дослідження підтвердили ефективність цього підходу. Згідно з останнім метааналізом 13 РКД [7], дієта з низьким вмістом FODMAP більш ефективно зменшує загальні симптоми, абдомінальний біль і здуття, ніж інші дієтичні втручання. Водночас не виявлено її переваг щодо нормалізації випорожнень, навіть у пацієнтів із СПК-Д.

Через труднощі із засліпленням і використанням плацебо в дослідженнях дієтичних втручань LFD часто порівнюють з іншими призначеними дієтами. У багатоцентровому шведському РКД 75 пацієнтів із СПК протягом 4 тижнів дотримувалися або LFD під контролем дієтолога, або стандартних рекомендацій (на основі рекомендацій NICE) [9]. В обох групах спостерігалось вірогідне зменшення тяжкості симптомів за шкалою IBS-SSS ( $p < 0,001$ ) без значущої різниці між підходами ( $p = 0,62$ ). У дослідженні в США 84 пацієнтів із СПК-Д рандомізували на групу LFD або групу модифікованої дієти NICE (mNICE) на 4 тижні [8]. Адекватне полегшення симптомів відзначили 52 % у групі LFD і 41 % у групі mNICE ( $p = 0,31$ ). Хоча загальна різниця не була статистично значущою, у групі LFD частіше повідомляли про зменшення болю в животі та здуття ( $p < 0,01$ ) [8]. Крім того, LFD асоціювалася з покращенням якості життя і зменшенням обмежень повсякденної активності.

Три дослідження порівнювали ефективність LFD із харчуванням на основі рекомендацій NICE у країнах, для яких західний тип харчування не є характерним (Іран, Індія та Китай [27–29]). У двох з них продемонстровано більш виражене зменшення шлунково-кишкових симптомів у групі LFD, тоді як одне дослідження не виявило статистично значущих відмінностей між підходами [27–29]. Водночас нещодавній метааналіз, згаданий вище, засвідчив перевагу LFD над дієтою на основі рекомендацій NICE щодо зменшення загальних симптомів СПК, абдомінального болю та здуття [7].

Нещодавно було показано, що використання LFD за допомогою мобільного додатку є кращим за медикаментозну терапію з бромідом отилонію у великому РКД за участю 453 пацієнтів первинної ланки з СПК. Сімдесят один відсоток пацієнтів у групі LFD відповіли на лікування (визначене як зниження IBS-SSS на 50 балів) порівняно з 61 % у групі медикаментозної терапії ( $p = 0,03$ ) [30].

### Дієта з низьким вмістом FODMAP порівняно з плацебо/імітаційною дієтою

У багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні у Великій Британії LFD порівнювали з імітаційною дієтою (sham diet) [31]. Під імітаційною дієтою розуміли харчування, яке за структурою, складністю рекомендацій, рівнем обме-

жень, вмістом клітковини та енергетичною цінністю було подібним до LFD, однак не передбачало цілеспрямованого зниження вмісту FODMAP. В аналізі за наміром лікування частка пацієнтів з адекватним полегшенням симптомів була вищою у групі LFD (57 проти 38 %), проте різниця не досягла статистичної значущості ( $p = 0,051$ ). В аналізі за протоколом перевага LFD стала статистично значущою (61 проти 39 %;  $p = 0,042$ ). Крім того, показник тяжкості симптомів за шкалою IBS-SSS був вірогідно нижчим у групі LFD [31, 32].

Лише одне дослідження, проведене McIntosh et al. [33], порівнювало LFD із дієтою з високим вмістом FODMAP у 40 пацієнтів протягом 3 тижнів і виявило значне зменшення тяжкості симптомів СПК при LFD, тоді як дієта з високим вмістом FODMAP призвела до незначного збільшення тяжкості симптомів СПК.

Розглянемо основні принципи та етапи дієти з низьким вмістом FODMAP з підходом «зверху вниз».

LFD — це трьохетапний процес, що включає:

- початкову фазу обмеження споживання FODMAP продуктів на 2–6 тижнів (фаза 1);

- фазу реінтродукції/повторного введення (фаза 2) для виявлення харчових тригерів та урахування дози продуктів, що переносяться;

- фазу підтримки, під час якої формується персоналізоване харчування на основі результатів повторного введення продуктів (фаза 3) [34] (рис. 2).

Через обмежувальний характер першої фази дієти подальше поетапне повернення продуктів є принципово важливим. Саме повторне введення дозволяє визначити індивідуальні харчові тригери й максимально розширити раціон за рахунок переносимих продуктів, що забезпечує довгострокову прихильність до дієти.

Фаза 1 передбачає обмеження споживання продуктів з високим вмістом FODMAP (наприклад, пшениця, цибуля, часник, яблука та груші) з одночасною заміною на відповідні альтернативи з низьким вмістом FODMAP, бажано з тієї ж харчової групи (наприклад, рис та кіноа, паприка, банани та ківі). Фаза 1 має тривати лише стільки, скільки необхідно для встановлення відповіді на симптоми (зазвичай 4–6 тижнів).

Фаза 2 дозволяє виявити конкретні харчові тригери та знову ввести переносимі продукти в раціон [35]. Хоча під час другої фази споживання FODMAP-продуктів зростає ( $(12 \pm 8)$  г/день проти  $(22 \pm 11)$  г/день,  $p < 0,01$ ), контроль над симптомами зберігається [36]. Під час фази 3 симптоматичне покращення зазвичай триває до 12 місяців (адекватне полегшення досягнуто в 67 проти 28 % на початку,  $p = 0,04$ ) [37]. Важливо, що якщо пацієнт не отримує дієтологічних консультацій, то прихильність до дієти у фазах 2 і 3 є низькою (фаза 2: 70 проти 39 % дотримуються,  $p = 0,02$ ; фаза 3: 65 проти 29 %,  $p < 0,01$ ). Тому рекомендується, щоб дієта з низьким вмістом FODMAP вводилася та коригувалася під керівництвом кваліфікованого дієтолога [38]. Кожна фаза трьохетапної LFD «зверху вниз» повинна впроваджуватися персоналізовано.

Однак існує інший, альтернативний підхід, при якому обмежуються лише деякі підгрупи FODMAP на основі харчового анамнезу й особливостей етнічних

уподобань [41]. Цей підхід називають «знизу вгору», або «м'який FODMAP» (FODMAP gentle). Тут спочатку обмежують лише 1 або 2 підгрупи продуктів FODMAP, на тлі чого оцінюється клінічна відповідь на обмеження. Подальші обмеження проводяться лише за необхідності [37]. З'являються дані, які свідчать про те, що фруктани, манітол і галактоолігосахариди є підгрупами FODMAP, які найчастіше викликають симптоми РКМВ, у той час як обмеження лактози може бути корисним для генетично схильних осіб, однак це залишається спірним [41–43]; отже, може бути доцільним саме ці групи продуктів обмежити у фазі 1 (рис. 3). Хоча для цього підходу «знизу

вгору» існує обмежена кількість даних, він може бути найкращим для осіб з легшими симптомами, харчовими дефіцитами або ризиком розладів харчової поведінки.

Традиційний підхід «зверху вниз» складніший на початку, але після фаз повторного введення (фаза 2) і підтримки (фаза 3) він дозволяє краще ідентифікувати конкретні харчові тригери.

Усі згадані вище дослідження вивчали ефективність фази обмеження LFD. Припускається, що фаза обмеження може призводити до зниження споживання деяких мікронутрієнтів (наприклад, заліза й тіаміну) і, як наслідок, до зменшення кількості умовно-корисних



Рисунок 2 — Дієта з низьким вмістом FODMAP — це трьохетапний процес

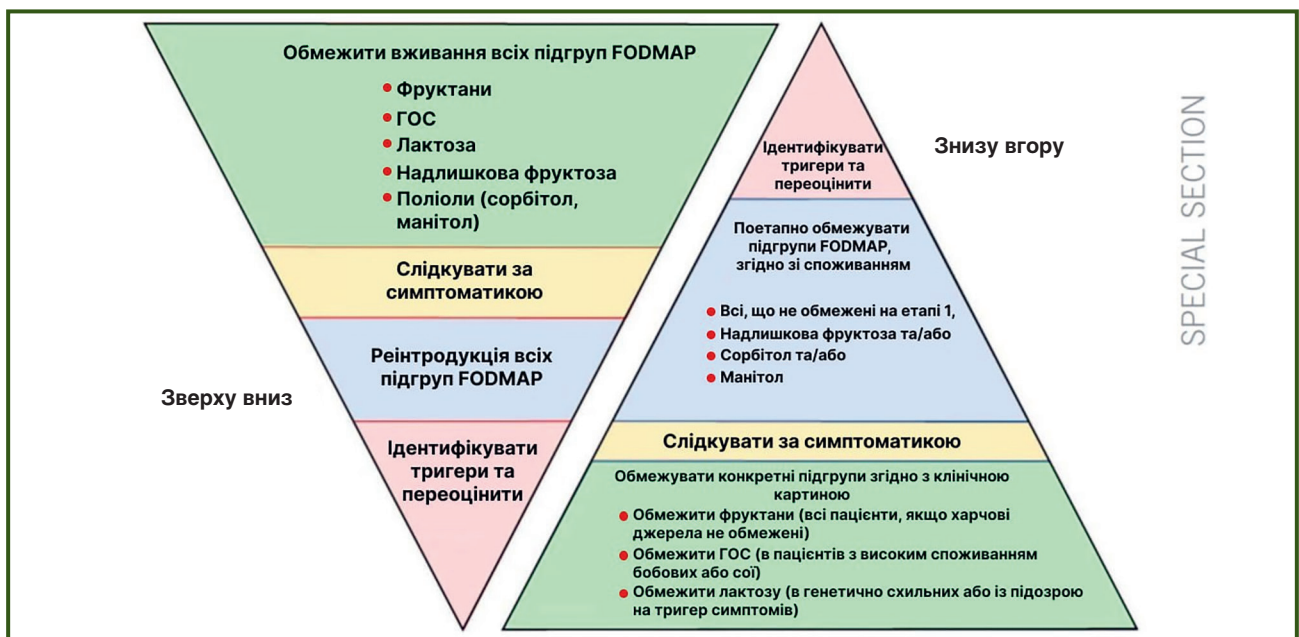


Рисунок 3 — Підходи «зверху вниз» і «знизу вгору» у дієті з низьким вмістом FODMAP

бактерій у фекаліях, таких як *Bifidobacteria spp.* [44–46]. З огляду на обмежувальний та обтяжливий характер фази обмеження не може бути довгостроковою і завжди повинна закінчуватися фазами реінтродукції та персоналізації.

Останні проспективні дослідження проаналізували довгострокову ефективність персоналізованої LFD [37, 47–49]. Ці дослідження показують, що до 80 % пацієнтів із СПК дотримуються персоналізованої LFD через 6–12 місяців після фази обмеження, при цьому 57–67 % пацієнтів повідомляють про адекватне/задовільне полегшення симптомів СПК [37, 47, 48]. Невелике дослідження (n = 41) із середнім періодом спостереження понад 12 місяців повідомило, що персоналізована LFD призвела до значного покращення якості життя і зниження рівнів тривожності [49]. Хоча деякі дослідження висловили занепокоєння щодо незручності, дефіциту поживних речовин [45, 49] і додаткових витрат на фазу обмеження LFD, не було виявлено різниці в загальному споживанні енергії, макро- та мікронутрієнтів між особами на персоналізованій LFD порівняно з тими, хто дотримувався своїх щоденних харчових звичок [47]. В іншому довгостроковому дослідженні з подальшим спостереженням після РКД персоналізована LFD не призвела до змін в кількості потенційно корисних бактерій відносно базового рівня, таких як *Bifidobacteria* [37].

Загалом дослідження вказують на те, що більшість пацієнтів із СПК із клінічною відповіддю на LFD зможуть розширити свій раціон, якщо поступово пройдуть усі 3 фази програми LFD. Наявні дослідження також свідчать, що ефект дієти LFD на загальні симптоми СПК зберігається протягом тривалого часу і при веденні дієтологом має лише незначний вплив на споживання макро- та мікронутрієнтів.

## Висновки

За останні 10–15 років харчування набуло дедалі більшого значення в розумінні й лікуванні розладів кишково-мозкової взаємодії. Дієта з низьким вмістом FODMAP підтвердила концепцію ефективності дієтичних втручань для пацієнтів із СПК. Для функціонального запору доказова база лікувального харчування залишається менш розробленою і переважно спирається на використання харчових волокон.

Незважаючи на ефективність дієти з низьким вмістом FODMAP, існує низка проблем, які ускладнюють її дотримання пацієнтами, а саме переносимість, підвищені витрати на харчування і початкова відсутність клінічної відповіді. Водночас узагальнення наявних даних підкреслює, що жодне єдине дієтичне рішення не є універсально ефективним, тому вибір харчової стратегії має бути індивідуалізованим.

З цих причин є необхідними подальші дослідження, спрямовані на виявлення найбільш ефективних дієтичних втручань при згаданих розладах кишково-мозкової взаємодії.

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

**Інформація про фінансування.** Пошук та обробка наведених даних проводилися в межах науково-дослідної діяльності кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології інституту післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Дана робота не отримувала грантів і не мала інших джерел фінансування.

**Внесок авторів.** Губська О.Ю. — концепція дослідження, збирання матеріалу, написання тексту, формування висновків; Ваньчицький А.О. — збирання та обробка матеріалу, аналіз даних, написання тексту; Ткаченко В.І. — збирання та обробка матеріалу, аналіз даних; Кірієнко В.Т. — аналіз даних, редагування; Кузьмінець А.А. — аналіз даних; Панін А.В., Денесюк О.Р. — редагування статті.

## Список літератури

1. Mearin F, Lacy B, Chang L, et al. Rome IV: The functional bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1393–1407. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
2. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome foundation global study. *Gastroenterology*. 2021;160:99–114. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
3. Bohn L, Störsrud S, Törnblom H, et al. Self-reported food-related gastrointestinal symptoms in IBS are common and associated with more severe symptoms and reduced quality of life. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:634–641. doi: 10.1038/ajg.2013.105.
4. Van den Houte K, Bercik P, Simren M, et al. Mechanisms underlying food-triggered symptoms in disorders of gut-brain interaction. *Am J Gastroenterol*. 2022;116(6):937–946. doi: 10.14309/ajg.0000000000001812.
5. Hookway C, Buckner S, Crosland P, et al. Irritable bowel syndrome in adults in primary care: Summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2015;350:h701. doi: 10.1136/bmj.h701.
6. McKenzie YA, Bowyer RK, Leach H, et al. British Dietetic Association systematic review and evidence-based practice guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults (2016 update). *J Hum Nutr Diet*. 2016;29:549–575. doi: 10.1111/jhn.12385.
7. Black CJ, Staudacher HM, Ford AC. Efficacy of a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: Systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2021;70:2021–325214. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325214.
8. Eswaran SL, Chey WD, Han-Markey T, et al. A randomized controlled trial comparing the low FODMAP diet vs. modified NICE guidelines in US adults with IBS-D. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1824–1832. doi: 10.1038/ajg.2016.434.
9. Bohn L, Störsrud S, Liljebo T, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1399–1407.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.054.
10. So D, Gibson PR, Muir JG, et al. Dietary fibres and IBS: Translating functional characteristics to clinical value in the era of personalised medicine. *Gut*. 2021;70:2383–2394. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324891.
11. Murphy N, Norat T, Ferrari P, et al. Dietary fibre intake and risks of cancers of the colon and rectum in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *PLoS One*. 2012;7:e39361. doi: 10.1371/journal.pone.0039361.

12. Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, et al. American College of Gastroenterology monograph on management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:1–18. doi: 10.1038/s41395-018-0084-x.
13. Wilson B, Rossi M, Dimidi E, et al. Prebiotics in irritable bowel syndrome and other functional bowel disorders in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2019;109:1098–1111. doi: 10.1093/ajcn/nqy376.
14. Gill SK, Rossi M, Bajka B, et al. Dietary fibre in GI health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:101–116. doi: 10.1038/s41575-020-00375-4.
15. Gibson PR, Halmos EP, Muir JG. Review article: FODMAPs, prebiotics and gut health — the FODMAP hypothesis revisited. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;52:233–246. doi: 10.1111/apt.15818.
16. Hustoft TN, Hausken T, Ystad SO, et al. Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29:e12969. doi: 10.1111/nmo.12969.
17. So D, Yao CK, Ardalan ZS, et al. Supplementing dietary fibers with a low FODMAP diet in irritable bowel syndrome: A randomized controlled crossover trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;18:S1542–3565. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.016.
18. So D, Yao CK, Gibson PR, et al. Evaluating tolerability of resistant starch 2, alone and in combination with minimally fermented fibre for patients with irritable bowel syndrome: A pilot randomised controlled cross-over trial. *J Nutr Sci.* 2022;11:e15. doi: 10.1017/jns.2022.9.
19. Gunn D, Abbas Z, Harris HC, et al. Psyllium reduces inulin-induced colonic gas production in IBS: MRI and in vitro fermentation studies. *Gut.* 2022;71:919–927. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324784.
20. Holtmann GJ, Ford AC, Talley NJ. Pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1:133–146. doi: 10.1016/S2468-1253(16)30023-1.
21. Dimidi E, Christodoulides S, Scott SM, et al. Mechanisms of action of probiotics and the gastrointestinal microbiota on gut motility and constipation. *Adv Nutr.* 2017;8(3):484–94. doi: 10.3945/an.116.014407.
22. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, et al. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(10):1044–60. doi: 10.1111/apt.15001.
23. Hod K, Ringel Y, van Tilburg MAL, et al. Pathophysiology of IBS: Rationale for the use of probiotics as a treatment for IBS. *J Clin Med.* 2021;10(17):3793.
24. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol.* 2008;14(17):2650–61. doi: 10.3748/wjg.14.2650.
25. Hungin APS, Mulligan C, Pot B, et al. Systematic review: Probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice — an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(8):864–86. doi: 10.1111/apt.12460.
26. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, et al. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(10):3072–84. doi: 10.3748/wjg.v21.i10.3072.
27. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for gastrointestinal conditions: A summary of the evidence. *Am Fam Physician.* 2017;96(3):170–8.
28. Zhang Y, Li L, Guo C, et al. Effects of probiotic type, dose and treatment duration on irritable bowel syndrome diagnosed by Rome III criteria: A meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1):62. doi: 10.1186/s12876-016-0470-z.
29. Ford AC, Quigley EMM, Lacy BE, et al. Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(10):1547–61. doi: 10.1038/ajg.2014.202.
30. Lyra A, Hillilä M, Huttunen T, et al. Irritable bowel syndrome symptom severity improves equally with probiotic and placebo. *World J Gastroenterol.* 2016;22(48):10631–42. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10631.
31. Gwee KA, Lee WS, Ling KL, et al. Consensus guidelines on the use of probiotics in clinical practice: Expert panel of the Asia-Pacific Association of Gastroenterology. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(3):752–62. doi: 10.1111/jgh.14268.
32. Enck P, Mazurak N. Dysbiosis in functional bowel disorders. *Ann Nutr Metab.* 2018;72(4):296–306. doi: 10.1159/000488773.
33. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: A pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2017;153(2):448–59.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.003.
34. Stepanova M, Rodriguez E, Birerdinc A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cognitive function: A systematic review. *J Hepatol.* 2018;68(6):1258–64. doi: 10.21037/tgh.2019.08.09.
35. Dimidi E, Zdanaviciene A, Christodoulides S, et al. Randomised clinical trial: *Bifidobacterium lactis* BB-12 and *Lactobacillus plantarum* LP01 in the management of irritable bowel syndrome. *Benef Microbes.* 2019;10(3):267–76.
36. Martoni CJ, Srivastava S, Leyer GJ. *Lactobacillus acidophilus* DDS-1 and *Bifidobacterium lactis* UABla-12 improve abdominal pain severity and symptomology in IBS: Randomized controlled trial. *Benef Microbes.* 2020;11(3):235–47. doi: 10.3390/nu12020363.
37. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ. The irritable bowel severity scoring system: A simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997;11(2):395–402. doi: 10.1046/j.1365-2036.1997.142318000.x.
38. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32(9):920–4. doi: 10.3109/00365529709011203.
39. Francis CY, Whorwell PJ. Bran and irritable bowel syndrome: Time for reappraisal. *Lancet.* 1994;344(8914):39–40. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91055-3.
40. Rao SSC, Yu S, Fedewa A. Systematic review: Dietary fibre and FODMAP-restricted diet in the management of constipation and irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(12):1256–70. doi: 10.1111/apt.13167.
41. Tuck CJ, Vanner S. Dietary therapies in IBS. *Gastroenterol Clin North Am.* 2021;50(3):519–36. doi: 10.1111/nmo.13238.
42. Bijkerk CJ, Muris JWM, Knottnerus JA, et al. Systematic review: The role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(3):245–51. doi: 10.1111/j.0269-2813.2004.01862.x.
43. Staudacher HM, Irving PM, Lomer MCE, et al. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(4):256–66. doi: 10.1038/nrgastro.2013.259.
44. Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, et al. Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology.* 2018;154(3):529–39.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.040.
45. Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, et al. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with IBS. *J Hum Nutr Diet.* 2011;24(5):487–95. doi: 10.1111/j.1365-277X.2011.01162.x.

46. Hustoft TN, Hausken T, Ystad SO, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of IBS. *World J Gastroenterol.* 2017;23(18):3356-66. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.046.

47. De Roest RH, Dobbs BR, Chapman BA, et al. The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with IBS: A prospective study. *Int J Clin Pract.* 2013;67(9):895-903. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12128>.

48. Eswaran SL, Chey WD, Jackson K, et al. A diet low in fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols

(FODMAPs) improves quality of life and reduces activity impairment in IBS patients. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(11):1829-36. doi: 10.1016/j.cgh.2017.06.044.

49. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of IBS. *Gastroenterology.* 2014;146(1):67-75.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.046.

Отримано/Received 13.03.2026

Рецензовано/Revised 24.04.2026

Прийнято до друку/Accepted 05.05.2026 ■

#### Information about authors

Olena Gubska, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenereology, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: gubska@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1083-2903>

Anton Vanchytskiy, PhD student, Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenereology, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: anton.vanchytskij@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-5816-801X>

Viktoriya Tkachenko MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatology of Postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: wtk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-0789-5340>

Valentyna Kirienko, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatology of Postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: KVT2009@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-8300-6170>

Artem Panin, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatology of Postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: phoenix-art@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7429-9234>

Andrii Kuzminets, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatology of Postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: andrewkuzminets@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6400-1027>

Oleh Denesiuk, PhD in Medicine, Assistant at the Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatology of Postgraduate education, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: oleg.denesiuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1193-8531>

**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 search and processing of the above data were carried out within the framework of the research activities of the Department of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenereology, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University. This work did not receive grants and had no other sources of funding.

**Author's contribution.** O.Yu. Gubska — research concept, collecting material, writing the text, formulation of conclusions; A.O. Vanchytskiy — collecting and processing material, data analysis, writing the text; V.I. Tkachenko — collection and processing of material, data analysis; V.T. Kirienko — data analysis, editing; A.A. Kuzminets — data analysis; A.V. Panin, O.R. Denesiuk — article editing.

O.Yu. Gubska, A.O. Vanchytskiy, V.I. Tkachenko, V.T. Kirienko, A.A. Kuzminets, A.V. Panin, O.R. Denesiuk  
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Irritable bowel syndrome and functional constipation: therapeutic nutrition options for disorders of gut-brain interaction

**Abstract.** Disorders of gut-brain interaction (DGBI), including irritable bowel syndrome and functional constipation, are common conditions with an estimated global prevalence of 4.1 and 11.7 %, respectively. Most patients identify food as the primary trigger of their symptoms, making dietary interventions the cornerstone of DGBI management. This article reviews current dietary approaches in DGBI. General healthy diet advice, such as guidelines issued by the National Institute for Health and Care Excellence and the British Dietetic Association, serves as a first-line therapy. The low-FODMAP diet (LFD), in turn, is used as a second-line strategy for patients with persistent symptoms. The role of dietary fiber is also examined, with psyllium being the only supplement to demonstrate consistent clinical efficacy in irritable bowel syndrome. LFD follows a structured three-phase protocol encompassing a restriction phase,

reintroduction, and dietary personalization. Meta-analyses confirm its superiority over other dietary interventions in reducing general symptoms, abdominal pain, and bloating. Long-term studies indicate that 57–67 % of patients achieve sustained symptom relief when adhering to a personalized LFD over a period of 6–12 months. It should be emphasized that such dietary interventions require guidance from a qualified dietitian, and that an individualized approach is key to achieving lasting therapeutic outcomes. The purpose was to review and summarize current evidence on the effectiveness of medical nutrition therapy in common disorders of gut-brain interaction, particularly irritable bowel syndrome and functional constipation.

**Keywords:** disorders of gut-brain interaction; irritable bowel syndrome; functional constipation; dietary interventions; low-FODMAP diet

Подольський Вол.В.<sup>1</sup>, Подольський Вас.В.<sup>1</sup>, Медведовська Н.В.<sup>2</sup>, Осауленко С.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Державна установа «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup> Президія Національної академії медичних наук України, м. Київ, Україна

<sup>3</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

## Гастроінтестинальні прояви COVID-19 у жінок з ендометріозом: проспективне обсерваційне когортне дослідження

**Резюме. Актуальність.** Жінки з ендометріозом можуть мати підвищений ризик тривалого COVID-19, однак клінічні дані щодо персистенції гастроінтестинальних симптомів після COVID-19 у цієї групи обмежені, що ускладнює післяінфекційне ведення та планування спостереження. **Мета дослідження:** оцінити гострі та тривалі шлунково-кишкові прояви COVID-19 у жінок з ендометріозом порівняно з контрольною групою, а також визначити фактори ризику розвитку тривалого COVID-19 зі стійкими гастроінтестинальними симптомами. **Матеріали та методи.** Проведено проспективне обсерваційне когортне дослідження за участю 100 жінок віком 18–45 років: 50 з хірургічно підтвердженим або клінічно верифікованим ендометріозом та 50 без ендометріозу, підібраних за віком. Усі учасниці перенесли лабораторно підтверджену інфекцію SARS-CoV-2 протягом останніх шести місяців. Оцінювали гострі й персистуючі шлунково-кишкові симптоми (GSRs), гінекологічні прояви, психічний стан (HADS). Повторні оцінки здійснювали через 3 та 6 місяців. **Результати.** Жінки з ендометріозом мали істотно вищу частоту гострих гастроінтестинальних симптомів під час COVID-19 (76,6 проти 62,4 %;  $p = 0,013$ ), зокрема здуття живота (56,3 проти 36,0 %) та болю в животі (45,3 проти 25,6 %). Через три місяці після інфікування тривалий COVID-19 спостерігався у 42,2 % жінок з ендометріозом порівняно з 25,6 % у контрольній групі ( $RR = 1,65$ ;  $p = 0,005$ ), а персистуючі шлунково-кишкові симптоми — у 35,2 проти 17,6 % відповідно ( $p = 0,001$ ). Також у групі ендометріозу частіше фіксували погіршення дисменореї (27,3 проти 9,6 %) та тазового болю (21,9 проти 6,4 %). У багатфакторній логістичній моделі ендометріоз залишався незалежним предиктором тривалого COVID-19 із гастроінтестинальними симптомами ( $OR = 2,12$ ;  $p < 0,01$ ) поряд з наявністю синдрому подразненого кишечника,  $\geq 3$  гострими шлунково-кишковими симптомами, тривогою та депресією, тоді як вакцинація мала захисний ефект ( $OR = 0,78$ ;  $p = 0,035$ ). **Висновки.** Отримані результати свідчать, що ендометріоз значно підвищує ризик як гострих, так і тривалих шлунково-кишкових ускладнень після COVID-19. Необхідні цілеспрямовані стратегії моніторингу та профілактики, включно з вакцинацією та раннім виявленням стійких симптомів.

**Ключові слова:** ендометріоз; тривалий COVID-19; шлунково-кишкові симптоми; вегетативна дисфункція; запалення; тазовий біль; жіноче здоров'я

### Вступ

Ендометріоз, який вражає приблизно 10 % жінок репродуктивного віку, часто супроводжується шлунково-кишковими (ШК) проявами. За даними спостережних досліджень, шлунково-кишкові скарги у жінок з ендометріозом трапляються часто та можуть

варіювати у широких межах залежно від вибірки та критеріїв оцінки. Найпоширенішими є здуття/метеоризм, абдомінальний біль, запор або діарея, імперативні позиви та відчуття неповного випорожнення [2–4]. Важливо, що ці симптоми часто виникають незалежно від уражень кишечника, що свідчить про потенційну

коморбідність між ендометріозом і синдромом подразненого кишечника (СПК). Поширеність діагнозу СПК серед пацієнок з ендометріозом становить від 6 до 12 % [1–4]. Патологічні механізми, що пов'язують ендометріоз із шлунково-кишковими симптомами, включають хронічне запалення з вивільненням простагландинів, що впливає на функцію кишечника, імунну дисрегуляцію з активацією тучних клітин, вісцеральну гіперчутливість та гормональний вплив на моторику шлунково-кишкового тракту. Зміни мікробіому кишечника та запальні механізми, як видається, відіграють вирішальну роль як в ендометріозі, так і в пов'язаних з ним шлунково-кишкових симптомах [1, 2, 4]. Інфекція COVID-19 зазвичай супроводжується ШК-симптомами через тропізм SARS-CoV-2 до шлунково-кишкового тракту через рецептори ангіотензин-перетворювального ферменту 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2), що експресуються на епітеліальних клітинах кишечника. Систематичні огляди та метааналізи свідчать, що під час гострого перебігу COVID-19 гастроінтестинальні симптоми є частими, з варіабельною поширеністю залежно від тяжкості перебігу та дизайну дослідження [6–7]. Однак у госпіталізованих пацієнтів поширеність значно вища: 59,7 % відчувають шлунково-кишкові симптоми порівняно з 43,2 % у контрольних групах без COVID-19 [5–8]. Механізми, що лежать в основі симптомів з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних з COVID-19, включають пряму вірусну інфекцію шлунково-кишкового тракту, системне запалення з вивільненням цитокінів, дисбіоз кишечника, підвищену проникність кишечника та нейроінвазивний потенціал, що впливає на дорсальний вагусний комплекс. РНК SARS-CoV-2 можна виявити у зразках калу приблизно у 50 % пацієнтів, що підтверджує ураження шлунково-кишкового тракту [2, 5, 6, 8]. Останні дані свідчать про значний зв'язок між ендометріозом і підвищеною схильністю до тривалого перебігу COVID-19. Жінки з хірургічно підтвердженим ендометріозом мають удвічі вищий ризик розвитку тривалого перебігу COVID-19 (OR = 2,12; 95% ДІ 1,28–3,51) порівняно з жінками без ендометріозу. Метааналізи підтверджують цей зв'язок, з об'єднаним коефіцієнтом ризику 1,41 (95% ДІ 1,31–1,52) [9–13]. Поєднання ендометріозу та COVID-19 створює особливо складну ситуацію для шлунково-кишкових симптомів. Обидва захворювання супроводжуються порушенням імунної регуляції, що характеризується аномальними імунними реакціями та хронічним запаленням, які можуть посилювати тяжкість симптомів. Зміни в мікробіомі кишечника додають ще один рівень складності, оскільки ендометріоз та COVID-19 пов'язані з дисбіозом шлунково-кишкового тракту [10, 13]. Це перехреснення також посилює запальний каскад. Підвищене запалення, яке спостерігається при ендометріозі, може взаємодіяти з системним запаленням, спричиненим COVID-19, що потенційно погіршує клінічні результати. Як наслідок, жінки з ендометріозом часто відчувають більш тривалі шлунково-кишкові симптоми після COVID-19, включаючи більш високий рівень нудоти, болю в животі,

здуття живота та запорів, ніж жінки без цього захворювання [1, 8]. Супутні тривога і депресія, стани, які частіше зустрічаються в осіб з ендометріозом, ще більше підвищують ризик розвитку тривалого COVID-19, майже подвоюючи його. Дослідження показують, що в 42 % жінок з ендометріозом розвивається COVID-19, що триває більше дванадцяти тижнів після зараження, порівняно з лише 12 % в контрольних групах. У середньому вони також повідомляють про один додатковий довгостроковий симптом порівняно з жінками без ендометріозу [1].

У більшості робіт щодо тривалого COVID-19 у загальній популяції та окремих повідомленнях про підвищений ризик тривалого COVID у жінок з ендометріозом дані про персистенцію гастроінтестинальних симптомів після COVID-19 саме в цій клінічній групі залишаються обмеженими, а фактори ризику з урахуванням тяжкості гострих ШК-симптомів та супутніх психоемоційних чинників описані неповно. Наше проспективне когортне дослідження заповнює цю прогалину, порівнюючи частоту гострих і стійких ШК-симптомів у жінок з ендометріозом та без нього і визначаючи незалежні предиктори тривалого COVID-19 зі стійкими гастроінтестинальними проявами.

**Мета дослідження:** визначити поширеність і характер гострих та стійких гастроінтестинальних симптомів у жінок з ендометріозом після перенесеної інфекції COVID-19 порівняно з контрольною групою без ендометріозу, а також ідентифікувати незалежні предиктори тривалого COVID-19 зі стійкими гастроінтестинальними проявами.

## Матеріали та методи

Це проспективне оглядове когортне дослідження з відповідною контрольною групою. До складу досліджуваної групи входять жінки репродуктивного віку, а саме віком 18–45 років, які протягом останніх шести місяців перенесли лабораторно підтверджену інфекцію COVID-19, здатні надати інформовану згоду та заповнити анкети мовою дослідження. Група жінок з ендометріозом складається з жінок з хірургічно підтвердженим ендометріозом (за допомогою лапароскопії) або клінічним діагнозом на основі ультразвукового дослідження з типовими результатами. Верифікація ендометріозу: діагноз вважали підтвердженим за наявності (1) хірургічної верифікації (лапароскопія/гістологія) або (2) типових даних візуалізації (трансвагінальне УЗД/МРТ) згідно з сучасним діагностичним підходом, за якого візуалізація є ключовою ланкою, а лапароскопія рекомендована переважно за негативних результатів візуалізації та/або неефективності емпіричного лікування. Діагностичний підхід узгоджено з рекомендаціями ESHRE (2022). Контрольна група складається з жінок відповідного віку ( $\pm 2$  роки) без ендометріозу та без історії або клінічних підозр на це захворювання. Критерії виключення охоплюють поточну вагітність або годування груддю, діагностоване запальне захворювання кишечника, таке як хвороба Крона або виразковий коліт, активне злоякісне новоутворення або лікування раку протягом останніх п'яти

років, значний психічний розлад, що перешкоджає наданню згоди або участі, попередня тотальна гістеректомія з двобічною сальпінгоофоректомією та неможливість пройти подальші обстеження.

Розрахунок розміру вибірки базується на літературних даних, які вказують на поширеність тривалого COVID-19 у жінок з ендометріозом на рівні 42 % порівняно з 12 % у контрольній групі (відношення шансів 2,12), а також на поширеність ШК-симптомів при тривалому COVID-19 на рівні 35,2 % у групі з ендометріозом проти 17,6 % у контрольній групі. З огляду на двосторонній рівень значущості 0,05, потужність 80 % та з урахуванням 15% втрати при подальшому спостереженні запланована вибірка складалася з 50 жінок у групі з ендометріозом та 50 у контрольній групі, що загалом становить 100 учасниць.

Процедури дослідження включали комплексну оцінку загального стану на момент включення в дослідження, під час якої збиралися демографічні (вік, рівень освіти, професія), антропометричні (ІМТ) дані та анамнез (діагноз та стадія ендометріозу, супутні захворювання, ліки). Інформація, пов'язана з COVID-19, включала час інфікування, тяжкість перебігу, госпіталізацію та статус вакцинації. Гінекологічна оцінка включала визначення вираженості дисменореї, диспареунії та тазового болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Учасниці дослідження заповнювали анкету шкали оцінки шлунково-кишкових симптомів (Gastrointestinal Symptom Rating Scale, GSRS) [14], проходили скринінг психічного здоров'я за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) [15]. Через 3 місяці проводилась повна повторна оцінка, включаючи анкетування (GSRS, HADS), реєстрацію наявності гінекологічних симптомів. Через 6 місяців була проведена остаточна комплексна оцінка, яка відтворювала всі базові показники. Збір даних проводився з використанням перевірених анкет, що заповнювались особисто жінками, та медичних записів, що перевірялись на наявність деталей щодо COVID-19 та госпіталізацій.

Основним результатом є поширеність стійких шлунково-кишкових симптомів через 3 місяці після зараження COVID-19 у жінок з ендометріозом порівняно з відповідною контрольною групою. Стійкі шлунково-кишкові симптоми визначаються як наявність принаймні одного симптому середньої або тяжкої форми, що підтверджується балом за GSRS 4 або вище за 7-бальною шкалою, який триває принаймні 12 тижнів після негативного результату тесту на COVID-19. До

вторинних результатів належать поширеність і тяжкість конкретних шлунково-кишкових симптомів, таких як біль у животі, здуття живота, нудота, діарея та запор; поширеність синдрому тривалого COVID-19, що визначається принаймні одним симптомом, який зберігається протягом 12 тижнів або довше; погіршення симптомів, пов'язаних з ендометріозом, включаючи дисменорею та біль у тазовій ділянці; виявлення факторів ризику розвитку стійких симптомів шлунково-кишкового тракту.

Визначення тривалого COVID-19: тривалий (post-COVID-19) стан визначали як наявність симптомів, що зберігаються або виникають після гострої інфекції, тривають  $\geq 12$  тижнів і не пояснюються альтернативним діагнозом. Визначення узгоджено з клінічним визначенням ВООЗ (Delphi consensus, 2021) та підходом NICE щодо розмежування симптомів 4–12 тижнів і  $\geq 12$  тижнів.

Диференціальна оцінка персистуючих симптомів: у всіх учасниць збирали анамнез супутніх захворювань і медикаментів; за наявності 'alarm symptoms' або ознак запального захворювання кишечника/іншої органної патології учасниці не включалися (критерії виключення) або направлялися на профільне обстеження. Для гастроінтестинальних скарг додатково враховували наявність вже встановленого СПК та інших хронічних станів.

Статистичний аналіз включав описову статистику, де безперервні змінні подані у вигляді середніх значень зі стандартними відхиленнями або медіанами з міжквартильними діапазонами, а категоріальні змінні — у вигляді частот і відсотків. Порівняння груп проведено за допомогою критерію  $\chi^2$  або точного критерію Фішера для категоріальних змінних і t-критерію або критерію Манна — Уїтні для безперервних змінних залежно від ситуації. Для виявлення незалежних предикторів тривалого COVID-19 із шлунково-кишковими симптомами використано багатофакторну логістичну регресію.

Кандидатні змінні для багатофакторної логістичної регресії визначали *a priori* на підставі клінічної значущості (ендометріоз, СПК, тяжкість гострих ШК-симптомів, вакцинація) та включали показники, асоційовані з кінцевою точкою в однофакторному аналізі при  $p < 0,10$ ; кількість предикторів обмежували відповідно до числа подій, щоб уникнути перенавчання моделі. Аналіз виживаності Каплана — Меєра застосований для оцінки часу до зникнення симптомів, а аналіз підгруп проведений відповідно до тяжкості COVID-19,

**Таблиця 1 — Частота виявлення гострих симптомів з боку шлунково-кишкового тракту під час COVID-19 у обстежених жінок, %**

Симптоми з боку шлунково-кишкового тракту	Групи обстежених жінок		p
	з ендометріозом	контрольна	
Будь-які симптоми з боку шлунково-кишкового тракту	76,6	62,4	0,013
Здуття живота/метеоризм	56,3	36,0	< 0,01
Біль у животі	45,3	25,6	< 0,01
Імперативний позив до дефекації (ургентність)	27,3	12,0	< 0,01

статусу вакцинації та стадії ендометріозу. Значення  $p < 0,05$  вважалося статистично значущим. Дослідження відповідає суворим етичним стандартам, включаючи схвалення комітетом із біоетики та деонтології (протокол № 2 від 14.03.2025 р. схвалено етичним комітетом Національного центру охорони материнства й дитинства (Київ)), письмову інформовану згоду всіх учасників, а також захист даних і конфіденційність відповідно до відповідних місцевих нормативних актів. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації.

### Результати

Результати дослідження частоти виявлення гострих симптомів з боку шлунково-кишкового тракту під час COVID-19 у обстежених жінок подані в табл. 1.

Жінки з ендометріозом мали значно вищу частоту виявлення шлунково-кишкових симптомів під час гострого перебігу COVID-19: 76,6 % повідомили про будь-які шлунково-кишкові симптоми порівняно з 62,4 % у контрольній групі ( $p = 0,013$ ). Найбільш виражені відмінності спостерігалися у випадках здуття живота/метеоризму (56,3 проти 36,0 %), болю в животі (45,3 проти 25,6 %) та термінової потреби у випорожненні (27,3 проти 12,0 %).

Результати дослідження частоти виявлення симптомів з боку шлунково-кишкового тракту та поширеності тривалого COVID-19 в обстежених жінок через 3 місяці після інфікування подані в табл. 2.

Через 3 місяці після інфікування 42,2 % жінок з ендометріозом відповідали критеріям тривалого COVID-19 порівняно з 25,6 % у контрольній групі ( $RR = 1,65, p = 0,005$ ). Частота персистенції симптомів з боку шлунково-кишкового тракту залишалась значно підвищеною в групі жінок з ендометріозом (35,2 проти 17,6 %;  $p = 0,001$ ). Результати дослідження наявності гінекологічних симптомів у обстежених жінок після перенесеного COVID-19 подані в табл. 3.

У жінок з ендометріозом після інфікування COVID-19 спостерігалось значне погіршення дисменореї (27,3 проти 9,6 %,  $p < 0,001$ ) та тазового болю (21,9 проти 6,4 %,  $p < 0,001$ ).

Багатофакторна модель — предиктори тривалого COVID-19 із симптомами з боку шлунково-кишкового тракту — подана в табл. 4.

### Обговорення

Значно підвищений рівень шлунково-кишкових проявів у жінок з ендометріозом під час гострого перебігу COVID-19 відображає фундаментальні відмінності в імунитеті слизової оболонки та сприйнятливості до вірусів між цією популяцією та контрольною групою. Поширеність будь-яких шлунково-кишкових симптомів у пацієнок з ендометріозом, що становить 76,6 % порівняно з 62,4 % у контрольній групі, підкреслює значний комплексний ефект. Ця розбіжність зумовлена механізмами, що базуються на декількох взаємопов'язаних шляхах. SARS-CoV-2 має пряму здатність

**Таблиця 2 — Поширеність тривалого COVID-19 та частота гастроінтестинальних симптомів через 3 місяці після інфікування, %**

Показник	Групи обстежених жінок		Статистичний результат
	з ендометріозом	контрольна	
Поширеність тривалого COVID-19	42,2	25,6	$RR = 1,65, p = 0,005$
Симптоми з боку шлунково-кишкового тракту	35,2	17,6	$p = 0,001$

**Примітки:** для бінарних кінцевих точок наведено відносний ризик (RR) з 95% ДІ як міру асоціації у проспективній когорті; для узгодженості подання RR наведено для кожної кінцевої точки.

**Таблиця 3 — Прояви гінекологічних симптомів у обстежених жінок після перенесеного COVID-19, %**

Гінекологічні симптоми	Групи обстежених жінок		p
	з ендометріозом	контрольна	
Погіршення симптомів дисменореї	27,3	9,6	$< 0,001$
Погіршення симптомів тазового болю	21,9	6,4	$< 0,001$

**Таблиця 4 — Предиктори тривалого COVID-19 із симптомами з боку шлунково-кишкового тракту (багатофакторна модель)**

Показник	Скоригований OR	95% ДІ	p
Ендометріоз	2,12	1,28–3,51	$< 0,01$
Наявний СПК	2,15	1,22–3,80	$< 0,01$
$\geq 3$ гострі симптоми з боку шлунково-кишкового тракту	2,65	1,50–4,70	$< 0,001$
Тривожність	2,08	1,20–3,61	$< 0,01$
Депресія	2,02	1,14–3,59	$< 0,05$
Вакцинація проти COVID-19	0,78	0,62–0,97	0,035

інфікувати тканини шлунково-кишкового тракту завдяки підвищеній експресії рецепторів ACE2 в епітеліальних клітинах кишечника та ендометрії (тканинах, що мають особливе значення для жінок з ендометріозом). Після інфікування вірус викликає пряме пошкодження епітеліальних клітин і локалізується в lamina propria кишечника, що призводить до активації інфільтрації CD8<sup>+</sup> Т-клітин. Ця імунна інфільтрація є проксимальним механізмом багатьох гострих симптомів шлунково-кишкового тракту, включаючи здуття живота і біль у животі, причому гіперактивація внутрішньоепітеліальних лімфоцитів сприяє запаленню слизової оболонки і підвищенню проникності кишечника [16–19]. Жінки з ендометріозом перебувають у стані підвищеного системного та місцевого запалення, що ускладнює гостру патологію COVID-19. Ендометріоз переважно характеризується порушенням регуляції вироблення прозапальних цитокінів, включаючи TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 та IL-1 $\beta$ . Ці цитокіни створюють сприятливе запальне середовище, яке підсилює вроджену імунну відповідь на вірусну інвазію. Крім того, у жінок з ендометріозом спостерігається документально підтверджена імунна дисфункція, що характеризується зміненою активністю NK-клітин, зменшенням популяції регуляторних Т-клітин та порушенням механізмів імунної толерантності. Така імунна дисрегуляція, ймовірно, пояснює, чому пацієнтки з ендометріозом мали надмірну симптоматику з боку шлунково-кишкового тракту, зокрема здуття живота/ метеоризм (56,3 проти 36,0 %) та біль у животі (45,3 проти 25,6 %), що зазвичай корелює з запаленням кишечника та дисбіозом [20–23]. Підвищена терміновість дефекації у пацієнток з ендометріозом (27,3 проти 12,0 %) свідчить про порушення цілісності кишкового бар'єра. Жінки з ендометріозом демонструють базовий дисбіоз, що характеризується змінами мікробіологічного складу, які можуть сприяти посиленню шлунково-кишкових ускладнень COVID-19. Інфекція SARS-CoV-2 ще більше посилює дисбіоз, змінюючи склад захисних бактеріальних популяцій і порушуючи цілісність щільних з'єднань. Це явище «проникності кишечника» дозволяє транслокацію бактеріальних ліпополісахаридів і вірусних компонентів, посилюючи системне запалення [24–26]. Відносний ризик розвитку тривалого COVID-19 у пацієнток з ендометріозом, що в 1,65 раза перевищує норму, свідчить про значну вразливість до постгострих ускладнень. Через три місяці 42,2 % пацієнток з ендометріозом проти 25,6 % у контрольній групі відповідали критеріям тривалого COVID-19, причому стійкі симптоми з боку шлунково-кишкового тракту спостерігалися у 35,2 проти 17,6 % відповідно — ця різниця потребує детального пояснення. Патофізіологія тривалого COVID-19 залишається недостатньо вивченою, але нові дані вказують на наявність стійких вірусних компонентів SARS-CoV-2 або інтактного вірусу, що перебуває в захищених ділянках тканин, включаючи шлунково-кишковий тракт. Жінки з ендометріозом можуть мати тривалу вірусну персистенцію через базову імунну дисфункцію та знижену здатність до пов-

ного виведення вірусу. Такий стійкий антигенний вплив підтримує хронічну запальну активацію, що характеризується підвищеним рівнем прозапальних цитокінів, включно з TNF- $\alpha$ , IL-6 та IL-8, які підтримують симптоматику шлунково-кишкового тракту [27–29]. Тривалий COVID-19 демонструє патологічні ознаки тромбоза, що характеризується стійкою ендотеліальною дисфункцією, утворенням мікротромбів та підвищеним виробленням нейтрофільних позаклітинних пасток (НПП, або NET). Жінки з ендометріозом, що характеризується посиленням ангіогенезом та судинними аномаліями, можуть бути особливо сприйнятливими до ендотеліопатії, пов'язаної з COVID-19. Результуюча мікросудинна дисфункція погіршує перфузію кишечника та порушує бар'єрну функцію, що призводить до постійних симптомів з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи здуття живота, порушення дефекації та періодичні болі в животі [28, 30–32]. Нові дані свідчать про те, що SARS-CoV-2 вражає блукаючий нерв, викликаючи пряму реплікацію вірусу в клітинах блукаючого ганглія, що супроводжується інфільтрацією запальних клітин. Ця вегетативна дисфункція проявляється у вигляді порушення симпатико-парасимпатичного балансу, що посилює порушення моторики шлунково-кишкового тракту та гіперчутливість внутрішніх органів. Жінки з ендометріозом часто демонструють порушення вегетативної функції через хронічний біль та аномалії іннервації таза, що робить цю групу населення особливо вразливою до дисфункції вегетативної нервової системи, спричиненої COVID-19, яка сприяє збереженню дисфункції шлунково-кишкового тракту [33–37]. Виражене погіршення дисменореї (27,3 проти 9,6 %) та тазового болю (21,9 проти 6,4 %) у пацієнток з ендометріозом після інфікування COVID-19 свідчить про пряме загострення запалення ендометрія через множинні механізми. Статеві гормони, зокрема естроген, регулюють як експресію рецепторів SARS-CoV-2 (ACE2 та TMPRSS2), так і інтенсивність імунної відповіді. Інфекція COVID-19 може порушити естрогенний сигнальний шлях або викликати тимчасовий гіпогонадізм через прямий вплив на яєчники або ендокринну систему, зменшуючи захисні протизапальні функції естрогену та викликаючи посилені прозапальні реакції. Це гормональне порушення переважно посилює ендометріозне запалення, що пояснює непропорційне погіршення дисменореї та тазового болю [38–41]. Ендометріоз супроводжується патологічною щільністю нервових волокон і нейрозапальними змінами в ектопічних ураженнях. Системне та місцеве нейрозапалення, спричинене COVID-19, опосередковане активацією мікроглії та підвищеним виробленням нейротрофічних факторів, таких як нейротрофічний фактор, що походить з мозку (BDNF), ймовірно, підсилює больові сигнали ендометрія. Збіг базового нейрозапалення при ендометріозі з накладеними нейрозапальними змінами, спричиненими COVID-19, пояснює масштаби загострення тазового болю [21, 23, 42–44]. Багатофакторна модель виявила ендометріоз як незалежний прогностичний фактор (скориговане

OR = 2,12) поряд з існуючим раніше СПК (OR = 2,15), трьома або більше гострими симптомами з боку шлунково-кишкового тракту (OR = 2,65), тривогою (OR = 2,08) та депресією (OR = 2,02), що в сукупності визначає вразливий клінічний фенотип. Сильний зв'язок між наявним СПК та тривалим COVID-19 із симптомами ШКТ відображає спільні генетичні та імунологічні основи. Недавні дослідження асоціацій у межах геному виявили перекривання локусів сприйнятливості та біологічних шляхів між тяжкістю COVID-19 та СПК, що свідчить про те, що особи з базовою дисфункцією шлунково-кишкового бар'єра та вісцеральною імунною дисрегуляцією стикаються з підвищеним ризиком при зараженні SARS-CoV-2. Ендометріоз, як і СПК, супроводжується дисбіозом, дисфункцією бар'єра та вісцеральною гіперчутливістю, що робить ендометріоз аналогічним фактором ризику для постінфекційних функціональних розладів шлунково-кишкового тракту [25, 45–47]. Незалежний зв'язок тривоги (OR = 2,08) та депресії (OR = 2,02) з наслідками тривалого COVID-19 та симптомами з боку шлунково-кишкового тракту відображає двонаправлену дисфункцію осі «кишечник — мозок — імунна система». Мікробіота кишечника впливає на настрої через вироблення нейромедіаторів і коротколанцюгових жирних кислот, тоді як психологічний стрес і тривога посилюють проникність кишечника і сприяють дисбіозу через активацію симпатичної нервової системи та зміну сигналізації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі. Жінки з ендометріозом страждають від підвищеного рівня тривожності та депресії, частково спричинених хронічним болем та нейрозапаленням. COVID-19, що накладається на цю психонейроімунологічну дисрегуляцію, створює ідеальні умови для стійких гастроінтестинальних симптомів через ускладнену дисфункцію кишкового бар'єра та дисбіоз [21–23, 44, 48, 49]. Різка підвищення ризику при  $\geq 3$  гострих симптомах з боку шлунково-кишкового тракту (OR = 2,65) свідчить про те, що гостре вірусне навантаження, інтенсивність ураження слизової оболонки та тяжкість дисбіозу визначають траєкторію розвитку хронічного захворювання. Пацієнти з множинними гострими проявами з боку шлунково-кишкового тракту, ймовірно, зазнали більшого ураження епітелію кишечника, більш вираженого дисбіозу та сильнішої активації запалення під час гострої фази — факторів, які передбачають недостатнє загоєння слизової оболонки та стійке низькопорогове запалення під час одужання. Захисний ефект вакцинації проти COVID-19 (OR = 0,78;  $p = 0,035$ ) узгоджується з накопиченими даними про те, що попередня вакцинація істотно знижує ризик розвитку тривалого COVID-19. Зокрема, вакцинація створює міцні популяції В- і Т-клітин пам'яті, які викликають швидку та контрольовану імунну відповідь на вірусне зараження, запобігаючи надмірній активації вродженого імунітету та зменшуючи поширення і персистенцію вірусу. У контексті ендометріозу вакцинація, ймовірно, пом'якшує сукупний ризик, запобігаючи надмірному посиленню запалення, яке відбувається у невакцинованих осіб з імунною дисрегуляцією [50–55].

**Обмеження дослідження.** Одноцентровий дизайн і відносно невеликий розмір вибірки можуть обмежувати узагальнення результатів; самооцінка симптомів може супроводжуватися інформаційним зміщенням; можливе залишкове змішування, зокрема через неочінені фактори (харчування, базові функціональні ШК-розлади, різні штами SARS-CoV-2).

Майбутні дослідження повинні бути спрямовані на з'ясування специфічних імунологічних фенотипів, що пов'язують ендометріоз із тяжкими наслідками COVID-19, на вивчення того, чи специфічні для ендометріозу ознаки запалення дозволяють прогнозувати розвиток тривалого COVID-19, а також на дослідження того, чи можуть імунomodуючі терапії, спрямовані на ендометріоз (такі як інгібітори TNF- $\alpha$  або цільове відновлення мікробіому), поліпшити результати тривалого COVID-19 у цій популяції. Крім того, важливе значення для розробки терапевтичних стратегій, орієнтованих на конкретну стать, має вивчення механізмів впливу статевих гормонів на патогенез SARS-CoV-2 та розвиток тривалого COVID-19 у жінок з репродуктивними захворюваннями. Сильний захисний ефект вакцинації в цій вразливій групі населення підкреслює надзвичайну важливість максимального підвищення рівня вакцинації серед жінок з ендометріозом та іншими хронічними запальними захворюваннями.

## Висновки

1. Жінки з ендометріозом характеризуються вищою поширеністю та більшою вираженістю гастроінтестинальних симптомів під час гострого перебігу COVID-19 порівняно з контрольною групою, а також підвищеною частотою їх персистенції через 3 місяці після інфікування (35,2 проти 17,6 %;  $p = 0,001$ ), що супроводжується вищою поширеністю тривалого COVID-19 (42,2 проти 25,6 %; RR = 1,65;  $p = 0,005$ ).

2. У межах проспективного когортного аналізу ендометріоз ідентифіковано як незалежний предиктор тривалого COVID-19 зі стійкими гастроінтестинальними проявами (OR = 2,12;  $p < 0,01$ ) поряд із наявністю синдрому подразненого кишечника,  $\geq 3$  гострими гастроінтестинальними симптомами та психоемоційними чинниками, тоді як вакцинація асоціюється зі зниженням ризику (OR = 0,78;  $p = 0,035$ ).

3. Отримані результати визначають ендометріоз як клінічно значущий фактор ризику формування стійких гастроінтестинальних симптомів після COVID-19 та обґрунтовують необхідність ризик-стратифікованого підходу до спостереження цієї категорії пацієнток.

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

**Інформація про фінансування.** Фінансування з Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Всеукраїнський центр материнства та дитинства Національної академії медичних наук України» «Дослідити стан репродуктивного здоров'я жінок, що перенесли коронавірусне інфікування, з урахуванням умов

воєнного стану в Україні» (номер державної реєстрації 0124U004002, шифр теми Н.20.00.03.25, прикладна, термін виконання 2025–2027 рр., керівник — завідувач відділення проблем здоров'я жінок фертильного віку, доктор медичних наук, професор Вас.В. Подольський.

**Внесок авторів.** Подольський Вол.В. — формулювання мети роботи, проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка; Подольський Вас.В. — концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті; Медведовська Н.В. — підбір літературних джерел за темою роботи, участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті, формулювання висновків; Осауленко С.В. — аналіз літературних джерел за темою роботи.

## Список літератури

- Cuffaro F, Russo E, Amedei A. Endometriosis, Pain, and Related Psychological Disorders: Unveiling the Interplay among the Microbiome, Inflammation, and Oxidative Stress as a Common Thread. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):6473. doi: 10.3390/ijms25126473.
- Ek M, Roth B, Ekström P, Valentin L, Bengtsson M, Ohlsson B. Gastrointestinal symptoms among endometriosis patients — A case-cohort study. *BMC Womens Health.* 2015;15:59. doi: 10.1186/s12905-015-0213-2.
- Martire FG, Costantini E, d'Abate C, Capria G, Piccione E, Andreoli A. Endometriosis and Nutrition: Therapeutic Perspectives. *J Clin Med.* 2025;14(11):3987. doi: 10.3390/jcm14113987.
- Yang F, Wu Y, Hockey R, Doust J, Mishra GD, Montgomery GW, et al. Evidence of shared genetic factors in the etiology of gastrointestinal disorders and endometriosis and clinical implications for disease management. *Cell Rep Med.* 2023;4(11):101250. doi: 10.1016/j.xcrm.2023.101250.
- Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, Salvi D, Cacciari G, Kagramanova A, et al. Prevalence of Gastrointestinal Symptoms in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: Results of the Prospective Controlled Multinational G1-COVID-19 Study. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):147-57. doi: 10.14309/ajg.0000000000001541.
- Perisetti A, Goyal H, Gajendran M, Boregowda U, Mann R, Sharma N. Prevalence, Mechanisms, and Implications of Gastrointestinal Symptoms in COVID-19. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:588711. doi: 10.3389/fmed.2020.588711.
- Tariq R, Saha S, Furqan F, Hassett L, Pardi D, Khanna S. Prevalence and Mortality of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(8):1632-48. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.003.
- Venegas-Borsellino C, Sankararaman S, Roche K, Burns J, Landis RM. Impact of COVID-19 on the Intestinal Microbiome. *Curr Nutr Rep.* 2021;10(4):300-6. doi: 10.1007/s13668-021-00375-z.
- Cirkel A, Göbel H, Göbel C, Alkatout I, Khalil A, Baum S, et al. Endometriosis Patients Have an Increased Risk of Experiencing Long-Covid Symptoms: Results from a Cross-Sectional Multicenter Study. *Womens Health Rep (New Rochelle).* 2024;5(1):671-9. doi: 10.1089/whr.2024.0049.
- Riemma G, Etrusco A, Laganà AS, Torella M, Vastarella MG, Della Corte L, et al. Susceptibility to Infection and Impact of COVID-19 Vaccines on Symptoms of Women with Endometriosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Available Evidence. *Reprod Sci.* 2024;31(11):3247-56. doi: 10.1007/s43032-024-01707-4.
- Vallée A, Arutkin M, Ceccaldi PF, Feki A, Ayoubi JM. Long COVID and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health.* 2025;25(1):229. doi: 10.1186/s12905-025-03761-9.
- Wang S, Farland LV, Gaskins AJ, Mortazavi J, Wang YX, Tamimi RM, et al. Association of laparoscopically-confirmed endometriosis with long COVID-19: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(6):714.e1-e13. doi: 10.1016/j.ajog.2023.03.030.
- Xholli A, Perugi I, Cremonini F, Londero AP, Cagnacci A. Evaluation of Long-COVID Syndrome in a Cohort of Patients with Endometriosis or Adenomyosis. *J Clin Med.* 2025;14(6):1835. doi: 10.3390/jcm14061835.
- Svedlund J, Sjödin I, Dotevall G. GSRS — a clinical rating scale for gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome and peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci.* 1988 Feb;33(2):129-34. doi: 10.1007/BF01535722.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun;67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.
- Chadchan SB, Popli P, Maurya VK, Kommagani R. The SARS-CoV-2 receptor, angiotensin-converting enzyme 2, is required for human endometrial stromal cell decidualization†. *Biol Reprod.* 2021;104(2):336-43. doi: 10.1093/biolre/iaaa211.
- Henarejos-Castillo I, Sebastian-Leon P, Devesa-Peiro A, Pellicer A, Diaz-Gimeno P. SARS-CoV-2 infection risk assessment in the endometrium: viral infection-related gene expression across the menstrual cycle. *Fertil Steril.* 2020;114(2):223-32. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.026.
- Lehmann M, Allers K, Heldt C, Meinhardt J, Schmidt F, Rodriguez-Sillke Y, et al. Human small intestinal infection by SARS-CoV-2 is characterized by a mucosal infiltration with activated CD8<sup>+</sup> T cells. *Mucosal Immunol.* 2021;14(6):1381-92. doi: 10.1038/s41385-021-00437-z.
- Racilan AM, Assis WA, Casalechi M, Spagnolo-Souza A, Pascoal-Xavier MA, Simões ESAC, et al. Angiotensin-converting enzyme 2, the SARS-CoV-2 cellular receptor, is widely expressed in human myometrium and uterine leiomyoma. *J Endometr Pelvic Pain Disord.* 2021;13(1):20-4. doi: 10.1177/2284026520954068.
- Björk E, Vinnars MT, Nagaev I, Nagaeva O, Lundin E, Ottander U, et al. Enhanced local and systemic inflammatory cytokine mRNA expression in women with endometriosis evokes compensatory adaptive regulatory mRNA response that mediates immune suppression and impairs cytotoxicity. *Am J Reprod Immunol.* 2020;84(4):e13298. doi: 10.1111/aji.13298.
- Khalaj K, Ahn SH, Bidarimath M, Nasirzadeh Y, Singh SS, Fazleabas AT, et al. A balancing act: RNA binding protein HuR/TTP axis in endometriosis patients. *Sci Rep.* 2017;7(1):5883. doi: 10.1038/s41598-017-06081-7.
- Krygere L, Jukna P, Jariene K, Drejeriene E. Diagnostic Potential of Cytokine Biomarkers in Endometriosis: Challenges and Insights. *Biomedicines.* 2024;12(12):2867. doi: 10.3390/biomedicines12122867.
- Machairiotis N, Vasilakaki S, Thomakos N. Inflammatory Mediators and Pain in Endometriosis: A Systematic Review. *Biomedicines.* 2021;9(1):54. doi: 10.3390/biomedicines9010054.
- Elbeltagi R, Al-Beltagi M, Saeed NK, Bediwy AS. COVID-19-induced gastrointestinal autonomic dysfunction: A systematic review. *World J Clin Cases.* 2023;11(22):5252-72. doi: 10.12998/wjcc.v11.i22.5252.

25. Liu X, Li D, Gao W, Liu H, Chen P, Zhao Y, et al. Shared genetic architecture between COVID-19 and irritable bowel syndrome: a large-scale genome-wide cross-trait analysis. *Front Immunol.* 2024;15:1442693. doi: 10.3389/fimmu.2024.1442693.
26. Zhang D, Chen C, Xie Y, Zeng F, Chen S, Chen R, et al. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: a prospective follow-up cohort study. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):422. doi: 10.1186/s12879-023-08401-x.
27. Buonsenso D, Piazza M, Boner AL, Bellanti JA. Long COVID: A proposed hypothesis-driven model of viral persistence for the pathophysiology of the syndrome. *Allergy Asthma Proc.* 2022;43(3):187-93. doi: 10.2500/aap.2022.43.220018.
28. Jing H, Wu X, Xiang M, Liu L, Novakovic VA, Shi J. Pathophysiological mechanisms of thrombosis in acute and long COVID-19. *Front Immunol.* 2022;13:992384. doi: 10.3389/fimmu.2022.992384.
29. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(10):737-54. doi: 10.1080/23744235.2021.1924397.
30. Cacciola R, Gentilini Cacciola E, Vecchio V, Cacciola E. Cellular and molecular mechanisms in COVID-19 coagulopathy: role of inflammation and endotheliopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2022;53(2):282-90. doi: 10.1007/s11239-021-02583-4.
31. Nicolai L, Kaiser R, Stark K. Thromboinflammation in long COVID—the elusive key to postinfection sequelae? *J Thromb Haemost.* 2023;21(8):2020-31. doi: 10.1016/j.jtha.2023.04.039.
32. Vahdat S. A review of pathophysiological mechanism, diagnosis, and treatment of thrombosis risk associated with COVID-19 infection. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022;41:101068. doi: 10.1016/j.ijcha.2022.101068.
33. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond).* 2021;21(1):e63-e7. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896.
34. Rangon CM, Krantic S, Moyse E, Fougère B. The Vagal Autonomic Pathway of COVID-19 at the Crossroad of Alzheimer's Disease and Aging: A Review of Knowledge. *J Alzheimers Dis Rep.* 2020;4(1):537-51. doi: 10.3233/ADR-200273.
35. Szirmai D, Györfi O, Kamondi A. TH-285. Autonomic nervous system dysfunction in long-COVID patients. *Clinical Neurophysiology.* 2022;141:S178. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.07.471>.
36. Wilson DA, Nowak T, Gupta A, McKinnon M, Clements I, Everett T, et al. Application of Physiological Autonomic Activity Tracking GUI and Computational Algorithms for Measuring Persistent Vagal Nerve Dysfunction After Recovery from SARS-CoV-2 Infection. *The FASEB Journal.* 2022;36(S1). <https://doi.org/10.1096/fasebj.2022.36.S1.R4244>.
37. Woo MS, Shafiq M, Fitzek A, Dottermusch M, Altmeyen H, Mohammadi B, et al. Vagus nerve inflammation contributes to dysautonomia in COVID-19. *Acta Neuropathol.* 2023;146(3):387-94. doi: 10.1007/s00401-023-02612-x.
38. Costeira R, Lee KA, Murray B, Christiansen C, Castillo-Fernandez J, Ni Lochlainn M, et al. Estrogen and COVID-19 symptoms: Associations in women from the COVID Symptom Study. *PLoS One.* 2021;16(9):e0257051. doi: 10.1371/journal.pone.0257051.
39. Ghare Naz MS, Banaei M, Dashti S, Tehrani FR. An overview of sex hormones in relation to SARS-CoV-2 infection. *Future Virol.* 2021 Jul 20:10.2217/fvl-2021-0058. doi: 10.2217/fvl-2021-0058.
40. Tramontana F, Battisti S, Napoli N, Strollo R. Immuno-Endocrinology of COVID-19: The Key Role of Sex Hormones. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:726696. doi: 10.3389/fendo.2021.726696.
41. Xiao H, Wei J, Yuan L, Li J, Zhang C, Liu G, et al. Sex hormones in COVID-19 severity: The quest for evidence and influence mechanisms. *J Cell Mol Med.* 2024;28(12):e18490. doi: 10.1111/jcmm.18490.
42. Kavanagh E. Long Covid brain fog: a neuroinflammation phenomenon? *Oxf Open Immunol.* 2022;3(1):iqac007. doi: 10.1093/oxfimm/iqac007.
43. Kazama I. Brain Leukocytes as the Potential Therapeutic Target for Post-COVID-19 Brain Fog. *Neurochem Res.* 2023;48(8):2345-9. doi: 10.1007/s11064-023-03912-0.
44. Loftis JM, Firsick E, Shirley K, Adkins JL, Le-Cook A, Sano E, et al. Inflammatory and mental health sequelae of COVID-19. *Compr Psychoneuroendocrinol.* 2023;15:100186. doi: 10.1016/j.cpnec.2023.100186.
45. Ai Q, Yang B. Are inflammatory bowel diseases associated with an increased risk of COVID-19 susceptibility and severity? A two-sample Mendelian randomization study. *Front Genet.* 2023;14:1095050. doi: 10.3389/fgene.2023.1095050.
46. Ghoshal UC, Ghoshal U, Rahman MM, Mathur A, Rai S, Akhter M, et al. Post-infection functional gastrointestinal disorders following coronavirus disease-19: A case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;37(3):489-98. doi: 10.1111/jgh.15717.
47. Kostoff RN, Briggs MB, Kanduc D, Shores DR, Kovatsi L, Vardavas AI, et al. Common contributing factors to COVID-19 and inflammatory bowel disease. *Toxicol Rep.* 2021;8:1616-37. doi: 10.1016/j.toxrep.2021.08.007.
48. Luckow Invitti A, Schor E, Martins Parreira R, Kopelman A, Kamergorodsky G, Gonçalves GA, et al. Inflammatory cytokine profile of co-cultivated primary cells from the endometrium of women with and without endometriosis. *Mol Med Rep.* 2018;18(2):1287-96. doi: 10.3892/mmr.2018.9137.
49. Prabhakaran D, Day GS, Munipalli B, Rush BK, Pudalov L, Niazi SK, et al. Neurophenotypes of COVID-19: risk factors and recovery outcomes. *Res Sq.* 2023 Feb 20:rs.3.rs-2363210. doi: 10.21203/rs.3.rs-2363210/v2.
50. Butzin-Dozier Z, Ji Y, Wang LC, Anzalone AJ, Coyle J, Phillips RV, et al. COVID-19 Vaccination Timing, Relative to Acute COVID-19, and Subsequent Risk of Long COVID. *medRxiv.* 2025 Apr 23. doi: 10.1101/2025.04.22.25326224.
51. Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P. Effect of covid-19 vaccination on long covid: systematic review. *BMJ Med.* 2023;2(1):e000385. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000385.
52. Gao P, Liu J, Liu M. Effect of COVID-19 Vaccines on Reducing the Risk of Long COVID in the Real World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(19):12422. doi: 10.3390/ijerph191912422.
53. Notarte KI, Catahay JA, Velasco JV, Pastrana A, Ver AT, Pangilinan FC, et al. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2022;53:101624. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101624.
54. Tofarides AG, Christaki E, Milonis H, Nikolopoulos GK. Effect of Vaccination against SARS-CoV-2 on Long COVID-19: A Narrative Review. *Life (Basel).* 2022;12(12):2057. doi: 10.3390/life12122057.
55. Watanabe A, Iwagami M, Yasuhara J, Takagi H, Kuno T. Protective effect of COVID-19 vaccination against long COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2023;41(11):1783-90. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.02.008.

Отримано/Received 10.03.2026

Рецензовано/Revised 25.04.2026

Прийнято до друку/Accepted 04.05.2026

**Information about authors**

Volodymyr Podolskyi, Honored Doctor of Ukraine, MD, DSc, PhD, Chief Researcher, President of the Public Organization "Association of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology", Department Health Problems of Women of Reproductive Age of the State Institution "All-Ukrainian Center for Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: podolskyiv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2875-6195>

Vasyl Podolskyi, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department Health Problems of Women of Reproductive Age, Deputy Director of the State Institution "All-Ukrainian Center for Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: podolskyv@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-5480-7825>

Natalia Medvedovska, MD, DSc, PhD, Professor, Academic Secretary of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Scientific and Coordination Department of the Presidium Office of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Herzen st., 12, Kyiv, Ukraine; e-mail: medvedovsky@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-3061-6079>

Sofia Osaulenko, Student, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: medvedovsky@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0003-5786-6526>

**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.** Funding from the State Budget of Ukraine. The article is a fragment of the planned research project of the State Institution "All-Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" entitled "To study the state of reproductive health of women who have had coronavirus infection, taking into account the conditions of martial law in Ukraine" (state registration number: 0124U004002, topic code: H.20.00.03.25, applied research, implementation period: 2025–2027, principal investigator — Head of the Department of Health Problems of Women of Fertile Age, MD, DSc, PhD, Professor Vas.V. Podolskyi.

**Authors' contribution.** Vol.V. Podolskyi — formulation of the study objective, conducting experimental research, analysis of the data obtained and their statistical processing; Vas.V. Podolskyi — study concept and design, data collection, analysis and interpretation, writing, editing and final approval of the article; N.V. Medvedovska — selection of literary sources related to the study topic, participation in conducting experimental research, writing the article, formulating conclusions; S.V. Osaulenko — analysis of literary sources related to the study topic.

Vol.V. Podolskyi<sup>1</sup>, Vas.V. Podolskyi<sup>1</sup>, N.V. Medvedovska<sup>2</sup>, S.V. Osaulenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> State Institution "All-Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Presidium of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Gastrointestinal manifestations of COVID-19 in women with endometriosis: a prospective observational cohort study

**Abstract. Background.** Women with endometriosis may be at increased risk of long COVID-19; however, clinical data on the persistence of gastrointestinal symptoms after COVID-19 in this group are limited, complicating post-infection management and follow-up planning. The purpose of the study was to assess acute and prolonged gastrointestinal manifestations of COVID-19 in women with endometriosis compared to the control group, as well as to determine risk factors for the development of long COVID-19 with persistent gastrointestinal symptoms. **Materials and methods.** A prospective observational cohort study was conducted with the participation of 100 women aged 18–45 years: 50 with surgically confirmed or clinically verified endometriosis and 50 without endometriosis, selected by age. All participants had a laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection within the past six months. Acute and persistent gastrointestinal symptoms (according to the Gastrointestinal Symptom Rating Scale), gynecological manifestations, mental status (according to the Hospital Anxiety and Depression Scale) were assessed. Repeated tests were carried out after 3 and 6 months. **Results.** Women with endometriosis had a significantly higher incidence of acute gastrointestinal symptoms during COVID-19 (76.6 vs. 62.4 %;

$p = 0.013$ ), including bloating (56.3 vs. 36.0 %) and abdominal pain (45.3 vs. 25.6 %). Three months after infection, long COVID-19 was observed in 42.2 % of women with endometriosis compared to 25.6 % in the control group (RR = 1.65;  $p = 0.005$ ), and persistent gastrointestinal symptoms were detected in 35.2 vs. 17.6 %, respectively ( $p = 0.001$ ). Also, in the endometriosis group, worsening of dysmenorrhea (27.3 vs. 9.6 %) and pelvic pain (21.9 vs. 6.4 %) were more often recorded. In the multivariate logistic model, endometriosis remained an independent predictor of long COVID-19 with gastrointestinal symptoms (OR = 2.12;  $p < 0.01$ ), along with the presence of irritable bowel syndrome,  $\geq 3$  acute gastrointestinal symptoms, anxiety, and depression, while vaccination had a protective effect (OR = 0.78;  $p = 0.035$ ). **Conclusions.** The findings show that endometriosis significantly increases the risk of both acute and long-term gastrointestinal complications after COVID-19. Targeted monitoring and prevention strategies are needed, including vaccination and early detection of persistent symptoms.

**Keywords:** endometriosis; long COVID-19; gastrointestinal symptoms; autonomic dysfunction; inflammation; pelvic pain; women's health

УДК 616.3-008-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.60.2.2026.725>

Степанов Ю.М.<sup>1</sup>, Будзак І.Я.<sup>2</sup>, Горбунцова В.І.<sup>1</sup>, Тітова М.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup> Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

## Корекція функціональних розладів шлунково-кишкового тракту із застосуванням мінеральної води Aqua Миргород Detox

**Резюме.** У статті показані результати дослідження ефективності лікувального застосування мінеральної води Aqua Миргород Detox у хворих на функціональні захворювання травної системи. До дослідження було залучено 29 хворих на функціональну гастроентерологічну патологію. Застосування мінеральної води Aqua Миргород Detox приводить до зменшення симптоматики у хворих на функціональну диспепсію: середній бал епігастрального болю знизився з 3,33 до 0,67, нудоти — з 1,78 до 0,11, печії — з 2,44 до 0,22. Аналіз даних рН-моніторингу показав відсутність суттєвого впливу мінеральної води Aqua Миргород Detox на внутрішньошлунковий та внутрішньошлунковий рівень рН. Вживання мінеральної води у хворих на біліарну дисфункцію привело до усунення гіркоти в роті та нудоти, зменшення болю в правому підребер'ї. Разовий прийом мінеральної води Aqua Миргород Detox при біліарній дисфункції сприяє скороченню жовчного міхура: через 10 хвилин після прийому води середнє скорочення жовчного міхура становило 17,8 %, через 50 хвилин — 47,4 %. При функціональному запорі спостерігався позитивний вплив мінеральної води на частоту і консистенцію випорожнень у 90,0 % хворих. Мінеральна вода Aqua Миргород Detox може бути рекомендованою для практичного використання в лікуванні та профілактиці функціональних хвороб органів травлення.

**Ключові слова:** мінеральна вода Aqua Миргород Detox; функціональна диспепсія; біліарна дисфункція; функціональний запор

### Вступ

Проблема функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту залишається важливою та актуальною в сучасній гастроентерології. Згідно з IV Римськими критеріями (2016 року) існують рекомендації щодо напрямів діагностики та лікування пацієнтів з цими захворюваннями [1]. Однак, попри успіхи сучасної терапії функціональних хвороб, у частини хворих ефективність терапії залишається недостатньою. Тому постійно відбувається пошук нових напрямків лікування зазначеної патології. Особливо важливим є застосування терапевтичного впливу, спрямованого на утримання ремісії, зменшення частоти та тяжкості рецидивів [2]. З огляду на це цікавим є розгляд можливості застосування мінеральних вод

(МВ) у терапії функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту [3].

Завдяки комплексному складу МВ здатні діяти на різні ланки патологічного процесу. Вони можуть використовуватися в комбінації з фармакологічними засобами. В окремих випадках вони можуть мати самостійне лікувальне значення. Лікувальна дія питних МВ для травної системи — це складний багатоланковий процес, що складається з поєднання місцевих і загальних механізмів, підпорядкованих загальним закономірностям [4]. При прийомі всередину дія МВ починається вже в ротовій порожнині, триває в нижчих відділах — шлунку, кишечнику — і закінчується після повного всмоктування води та її елементів у кишечнику.

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Будзак Ігор Ярославович, кандидат медичних наук, доцент кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО Дніпровського державного медичного університету, проспект Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: igor.budzak@outlook.com; тел.: +380 (67) 723-88-68

For correspondence: Igor Budzak, PhD, Associate Professor at the Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine Chair, PGF of Dnipro State Medical University, Slobozhanskii ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: igor.budzak@outlook.com; phone: +380 (67) 723-88-68

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

При хворобах травлення дія МВ складається з декількох факторів, серед яких провідними є вплив на моторно-евакуаторну функцію шлунково-кишкового тракту та вплив на рН середовища, у якому відбуваються процеси травлення [5].

З огляду на це особливий інтерес викликає МВ Aqua Миргород Detox. МВ має збалансований катіонний та аніонний склад: катіони — натрій + калій 1100–2000 мг/л, магній < 50 мг/л, кальцій < 50 мг/л; аніони — сульфати 200–300 мг/л, хлориди 1400–2200 мг/л, гідрокарбонати 300–450 мг/л. Мінералізація МВ Aqua Миргород Detox становить 3000–5000 мг/л.

МВ Aqua Миргород Detox рекомендовано вживати в таких випадках:

— спрага — забезпечує швидку гідратацію, допомагаючи відновити водний баланс і зменшити відчуття зневоднення;

— отруєння — сприяє виведенню токсинів з організму, підтримуючи його природні детоксикаційні процеси;

— гострі кишкові інфекції та діарея — здатність води підтримувати мінеральний баланс допомагає організму справлятися з втратою рідин і відновлювати електролітний баланс;

— інтоксикація організму — оптимальний баланс мінералів сприяє поліпшенню природних детоксикаційних процесів, допомагає організму ефективніше виводити токсини та зменшує навантаження на печінку і нирки, детокс-вода підтримує обмін речовин, що сприяє відновленню організму після інтоксикації;

— проблеми з нирками — регулярне споживання води сприяє підтримці нормальної фільтрації, допомагаючи зменшити накопичення шкідливих речовин;

— проблеми з печінкою — детокс-ефект сприяє полегшенню навантаження на печінку, яка активно займається виведенням токсинів [6].

Згідно з даними Медичного (бальнеологічного) висновку від 13 лютого 2024 року, виданого ДНП «Український науково-дослідний інститут реабілітації та курортології МОЗ України», прийом усередину лікувальної мінеральної води Detox (Aqua Миргород) може бути рекомендований: при станах, що супроводжуються дегідратацією та інтоксикацією організму внаслідок значних фізичних навантажень, спеки, алкогольної інтоксикації, отруєння, діареї, гострих кишкових інфекцій тощо [6].

Завдяки оптимальному збалансованому складу мікроелементів МВ Aqua Миргород Detox ефективно виводить токсини, відновлює та підтримує водно-електролітний баланс, додає енергії та поліпшує загальний стан організму людини. МВ запобігає зневодненню, усуває симптоми дегідратації, полегшує травлення, нормалізує діурез.

Для кращого розуміння впливу МВ на функціональну патологію органів травлення необхідні діагностичні дослідження, здатні клінічно та інструментально оцінити дію МВ.

**Мета дослідження:** оцінка ефективності лікувального застосування мінеральної води Aqua Миргород Detox у хворих на функціональні захворювання травної системи.

## Матеріали та методи

Дослідження проведено у 29 хворих на функціональну гастроентерологічну патологію, а саме: функціональна диспепсія (9 пацієнтів), біліарна дисфункція (10 пацієнтів), функціональний запор (10 пацієнтів). Була отримана добровільна інформована згода пацієнтів на участь у дослідженні. Діагноз функціональної диспепсії, біліарної дисфункції, функціонального запору ставився згідно з IV Римськими критеріями (2016 р.) [1].

Пацієнти вживали МВ у дозі 200 мл тричі на добу до їжі протягом 7–8 діб.

Хворим на функціональну диспепсію, біліарну дисфункцію, функціональний запор проводилася клінічна оцінка. Усі пацієнти щодня заповнювали щоденник клінічної оцінки. Хворі на функціональну диспепсію щодня оцінювали 3 симптоми: біль в епігастральній ділянці, нудоту та печію. В осіб з біліарною дисфункцією до уваги брали 3 симптоми: біль в правому під-ребер'ї, нудоту та гіркоту в роті. Хворі на функціональний запор оцінювали біль у кишечнику та здуття (у балах), а також окремо щодня вказували частоту та консистенцію випорожнення за Бристольською шкалою. Вираженість симптомів відзначалася в балах від 0 до 5, де 0 — відсутність симптому, 5 — максимальна вираженість симптому.

Шести пацієнтам з функціональною диспепсією на початку прийому МВ проводили внутрішньошлунковий та внутрішньошлунковий рН-моніторинг за допомогою системи ZepHr® Reflux Monitoring System компанії Diversatek Healthcare (США). Для проведення даного моніторингу використовуються реєстратор ZepHr Recorder та спеціальні рН-зонди. Усі дослідження проводилися натще. Хворому інтраназально вводили рН-зонд, який розташовувався таким чином, що дистальний електрод знаходився в шлунку, а проксимальний — у нижньому відділі стравоходу. Щосекунди оцінювався рівень рН у стравоході та шлунку. Дослідження було або багатогодинним (щонайменше 5 годин), або добовим. У підсумку отримували криву рН у стравоході та шлунку протягом дослідження. Оцінювався вплив МВ Aqua Миргород Detox на динаміку рН. Під час вживання МВ учасники натискали спеціальну кнопку на реєстраторі ZepHr Recorder, що було видно на підсумкових рН-грамах у вигляді стрілки.

Усім пацієнтам з біліарною дисфункцією проводили ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини на апараті Toshiba Xario (Японія). Проводилось стандартне поліпозиційне дослідження із застосуванням лінійних та конвексних мультисекторних датчиків 3,5 і 12,0 МГц. При цьому визначались розміри органів черевної порожнини, їх ехоструктура та ехогенність. Через необхідність оцінки функціонального стану жовчного міхура (ЖМ) УЗД проводилося не одномоментно, а в динаміці: розміри ЖМ оцінювалися до вживання МВ та через 10 та 50 хвилин після вживання МВ. Відповідно вираховувався відсоток скорочення ЖМ на 10 та 50 хвилинах.

Статистичний аналіз результатів проводили з застосуванням програмного забезпечення Statistica 6.1.

## Результати та обговорення

### 1. Оцінка ефективності застосування мінеральної води Aqua Миргород Detox у хворих з функціональною диспепсією

#### 1.1. Динаміка клінічних проявів функціональної диспепсії при вживанні мінеральної води Aqua Миргород Detox

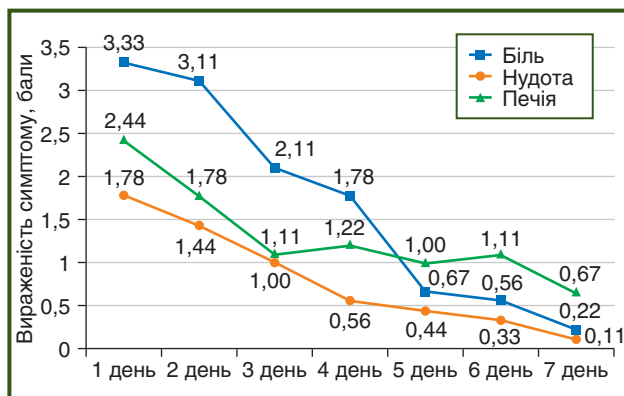
Для оцінки ефективності МВ Aqua Миргород Detox проведено дослідження у 9 хворих на функціональну диспепсію.

Серед хворих, залучених до дослідження, було 6 жінок та 3 чоловіки. Вік хворих коливався від 38 до 73 років, середній вік становив  $(50,33 \pm 3,85)$  року. Пацієнти вживали МВ Aqua Миргород Detox у дозі 200 мл тричі на добу протягом 7 діб.

За оцінкою клінічної картини на початку лікування у 8 з 9 пацієнтів (88,9 %) відмічався біль в епігастральній ділянці, причому у двох третин учасників біль був виражений (4–5 балів за шкалою оцінки болю). Приблизно з 3 дня вживання МВ біль почав зменшуватися. З 3 дня біль максимальної інтенсивності (5 балів) вже не спостерігався у жодного пацієнта. На 5 день біль слабкої інтенсивності (1–2 бали) був лише у 5 з 9 хворих (55,6 %). Наприкінці дослідження лише у 2 хворих (22,2 %) був присутній біль слабкої інтенсивності. Середній бал вираженості болю знизився з 3,33 (на 1 день лікування) до 0,67 (на 7 день лікування).

У 7 пацієнтів з 9 (77,8 %) на початку дослідження була нудота. Інтенсивність нудоти в балах була помірною: у 2 хворих — 1 бал, у 1 — 2 бали, у 4 — 3 бали. З 4 дня вживання МВ відзначалася позитивна клінічна динаміка: у цей час нудота залишалася лише у 2 пацієнтів (22,2 %). Наприкінці дослідження лише в 1 хворого (11,1 %) залишалася нудота легкого ступеня (1 бал). Середній бал вираженості нудоти знизився з 1,78 (на 1 день лікування) до 0,11 (на 7 день лікування).

Печія різної інтенсивності в перший день була у 8 з 9 пацієнтів (88,9 %). Приблизно з 3–4 дня почала спостерігатися позитивна динаміка, на 5 день печія зали-



**Рисунок 1 — Динаміка вираженості симптомів у хворих з функціональною диспепсією під час вживання МВ Aqua Миргород Detox**

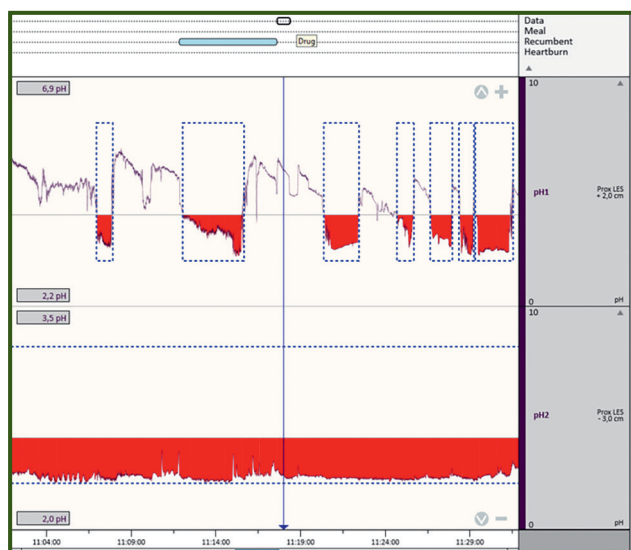
шалася у 4 з 9 пацієнтів (44,5 %). Наприкінці терапії у 3 хворих (33,3 %) зберігалася печія: у 1 хворого — 3 бали, у 1 — 2 бали, у 1 — 1 бал. Середній бал вираженості нудоти знизився з 2,44 (на 1 день лікування) до 0,22 (на 7 день лікування).

На рис. 1 графічно показана динаміка клінічних симптомів функціональної диспепсії.

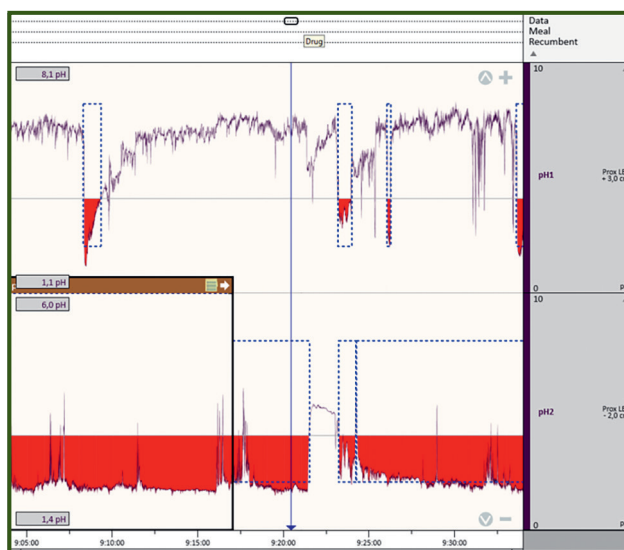
Отже, аналіз клінічної симптоматики на фоні лікування МВ Aqua Миргород Detox показав добру динаміку клінічних симптомів. У середньому на 3–4 день спостерігалася зниження інтенсивності симптоматики. Наприкінці лікування лише у 3 (33,3 %) хворих залишалася печія, у 2 (22,2 %) — епігастральний біль, у 1 (11,1 %) — нудота. Середній бал цих симптомів знизився з 1,78–3,33 до 0,11–0,67.

#### 1.2. Дослідження змін рН при застосуванні рН-моніторингу у хворих на функціональну диспепсію на фоні вживання мінеральної води Aqua Миргород Detox

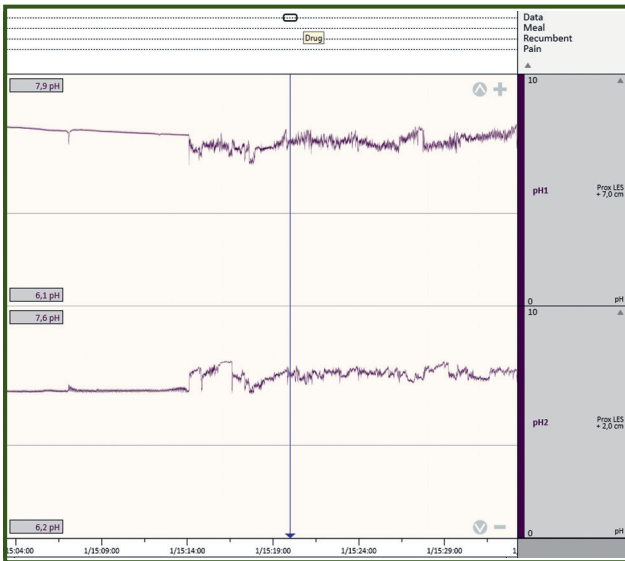
Одним з важливих питань в оцінці впливу МВ Aqua Миргород Detox був вплив МВ на кислотну продукцію



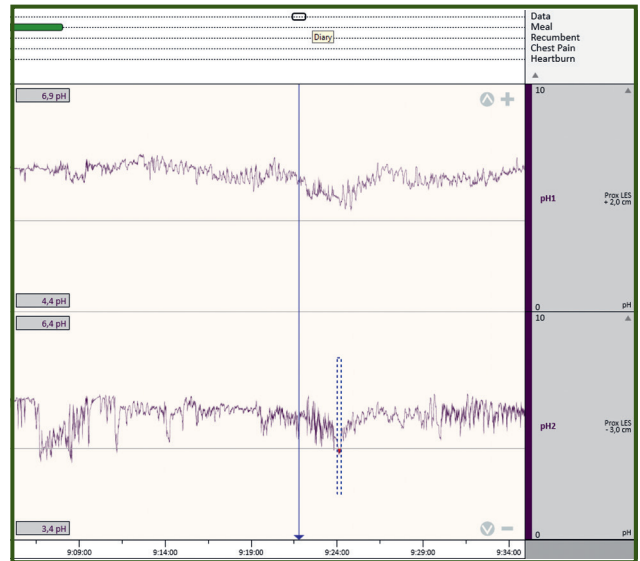
**Рисунок 2 — рН-грама пацієнтки X. за 15 хвилин до та через 15 хвилин після вживання МВ Aqua Миргород Detox**



**Рисунок 3 — рН-грама пацієнтки P. за 15 хвилин до та через 15 хвилин після вживання МВ Aqua Миргород Detox**



**Рисунок 4 — pH-грама пацієнтки С. за 15 хвилин до та через 15 хвилин після вживання MB Aqua Миргород Detox**



**Рисунок 5 — pH-грама пацієнта С. за 15 хвилин до та через 15 хвилин після вживання MB Aqua Миргород Detox**

(впливає чи ні? якщо впливає, то яким чином?). З цією метою у 6 хворих на функціональну диспепсію був проведений багатогодинний pH-моніторинг.

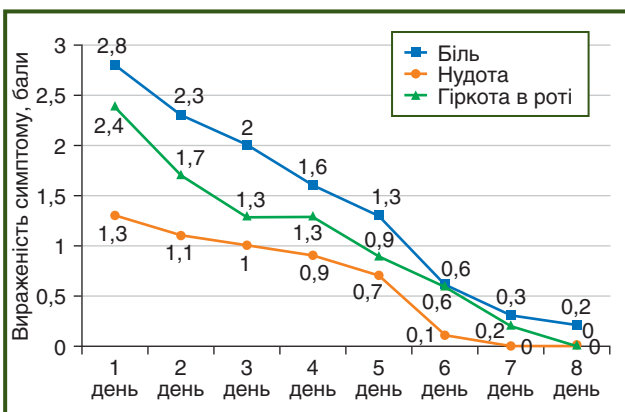
На рис. 2 показана pH-грама пацієнтки Х. Як видно, прийом МВ не вплинув на рН. У шлунку як були, так і залишилися кислі показники рН. У стравоході і до вживання, і після вживання МВ спостерігалися епізоди закислення рН.

На рис. 3 наведено pH-граму пацієнтки Р. У шлунку рН мала кислі значення; після вживання мінеральної води спостерігалася короткочасне підвищення рН на кілька хвилин, після чого показники повернулися до попередніх кислих значень. Рівень рН у стравоході залишався без суттєвих змін, реєструвалися поодинокі епізоди кислого гастроєзофагеального рефлюксу.

Однак відсутність явних змін рН спостерігалася не лише при гіперацидних значеннях. На рис. 4 показана pH-грама пацієнтки С. І в стравоході, і в шлунку спостерігалися гіпоацидні значення. Прийом МВ не викликав змін рН ні в кислий, ні в лужний бік.

На рис. 5 показана динаміка рН пацієнта С. Як і у попереднього пацієнта, рН у стравоході та шлунку має гіпоацидні значення. Після вживання МВ криві стравоходу та шлунка дещо відхилилися в кислий бік, але потім прийшли до попередніх значень. Навряд чи це відхилення було пов'язано з вживанням МВ, оскільки, як видно на pH-грамі, подібні зміни кривої рН у цього пацієнта відбувалися і до вживання МВ.

Отже, наведені результати pH-моніторингу свідчать, що практично у всіх пацієнтів вживання МВ Aqua Миргород Detox істотно не впливало на зміни кислотності. Рівень рН у стравоході та шлунку залишався приблизно таким самим, що й до вживання МВ. Причому, як видно з наведених pH-грам, дана тенденція спостерігалася як при гіперацидних, так і при гіпоацидних станах. І даний факт може мати позитивне значення. Відсутність вагомого впливу на кислотну продукцію вказує на ймовірний вплив МВ передусім на моторику гастродуоденальної зони. Крім того, ця обставина має позитивний аспект, який полягає в тому, що МВ може використовуватися тривалими курсами в лікуванні шлунково-кишкової патології без суттєвого, інколи шкідливого впливу на стан секреторної функції шлунка.



**Рисунок 6 — Динаміка вираженості симптомів у хворих з біліарною дисфункцією під час вживання MB Aqua Миргород Detox**

## 2. Оцінка ефективності застосування мінеральної води Aqua Миргород Detox у хворих з біліарною дисфункцією

### 2.1. Динаміка клінічних проявів біліарної дисфункції при вживанні мінеральної води Aqua Миргород Detox

Вплив МВ Aqua Миргород Detox на роботу жовчного міхура був оцінений у 10 пацієнтів з біліарною дисфункцією.

У дослідженні переважали жінки: як відомо, біліарні порушення частіше зустрічаються саме у жінок. До даного дослідження було залучено 9 жінок та 1 чоловіка, вік пацієнтів коливався від 21 до 61 року, середній вік —  $(41,90 \pm 4,50)$  року. Пацієнти вживали МВ у дозі 200 мл тричі на добу протягом 8 діб.

На початку лікування у 8 з 10 пацієнтів (80,0 %) спостерігався біль в правому підребер'ї, у половини з них він був доволі інтенсивним (4–5 балів). Приблизно на 4–5 день почала спостерігатися позитивна динаміка: на 5 день вже не було інтенсивного болю у пацієнтів. Наприкінці дослідження у 90,0 % хворих біль не спостерігався, лише в 1 пацієнта залишався біль в правому підребер'ї (з інтенсивністю 2 бали).

До лікування нудота різної вираженості спостерігалася у 4 хворих (40,0 %). Через 6 днів вона була лише в 1 пацієнта, а через 8 днів нудоти не було у жодного учасника.

На початку дослідження гіркота в роті була присутня у всіх залучених пацієнтів. На 3–4 день гіркота в роті вже була відсутня у 50–60 % хворих, проте у 2 пацієнтів залишалася виражена гіркота в роті (4–5 балів інтенсивності). Але наприкінці дослідження гіркота в роті була усунена у всіх пацієнтів.

На рис. 6 відображено середнє значення в балах перелічених симптомів на фоні вживання МВ. Біль у правому підребер'ї зменшився з 2,8 до 0,2 бала, нудота — з 1,3 до 0,0, гіркота в роті — з 2,4 до 0,0.

Таким чином, застосування МВ Aqua Миргород Detox у хворих на біліарну дисфункцію позитивно впливає на клінічну симптоматику: у 90 % хворих усунений біль у правому підребер'ї, у всіх хворих — нудота та гіркота в роті.

## 2.2. Визначення функціонального стану жовчного міхура за допомогою ультразвукового дослідження у пацієнтів з біліарною дисфункцією на фоні вживання мінеральної води Aqua Миргород Detox

Для оцінки впливу МВ на функцію ЖМ пріоритетною була ультразвукова діагностика ЖМ. Причому була проведена динамічна оцінка впливу МВ на моторику ЖМ.

На рис. 7 та 8 показані результати дії МВ на моторику ЖМ у всіх обстежених пацієнтів.

Як видно з наведених даних, загалом через 10 хвилин після прийому МВ медіана скорочення ЖМ становила 17,8 % з міжквартильним розмахом 4,5 %, через 50 хвилин показник скорочення становив 47,4 % з міжквартильним розмахом 11,8 %. За результатами оцінки моторної функції ЖМ у двох пацієнтів діагностовано його гіпотонію (скорочення на 50 хвилині було меншим, ніж 33 %). Через 8 днів прийому МВ у цих двох хворих за результатами УЗД встановлений нормокінетичний тип моторики — медіана скорочення на 50 хвилині збільшилася на 10 % (з 31,9 % до прийому МВ до 41,9 % після її вживання протягом 8 днів).

На рис. 9 показані УЗД-дані пацієнтки до прийому МВ та через 10 і 50 хвилин після прийому.

Отже, вживання МВ позитивно впливає не лише на симптоматику біліарної дисфункції. МВ Aqua Миргород Detox сприяє посиленню скоротливості ЖМ, тобто поліпшує моторно-евакуаторну функцію ЖМ.

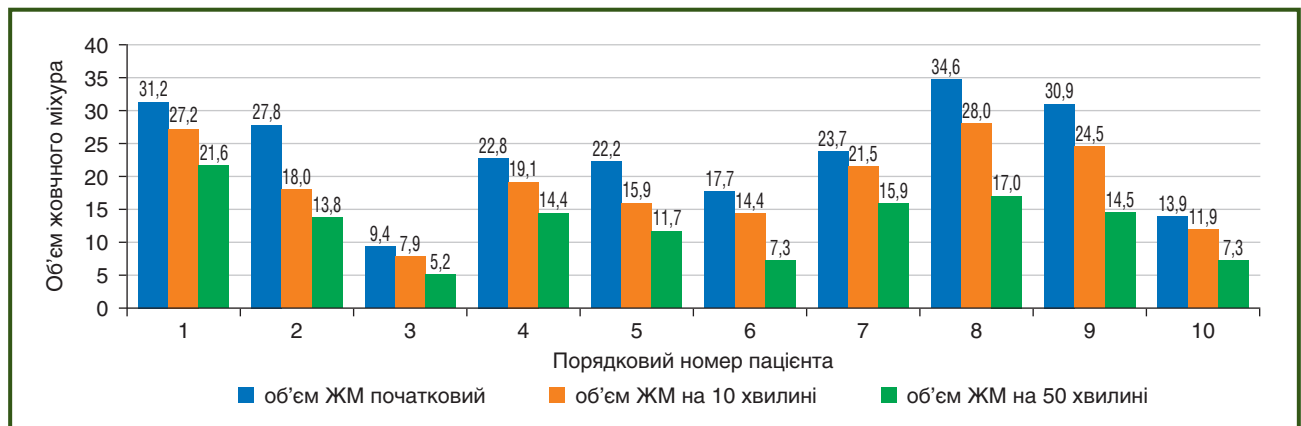


Рисунок 7 — Показники об'єму жовчного міхура під час вживання МВ Aqua Миргород Detox

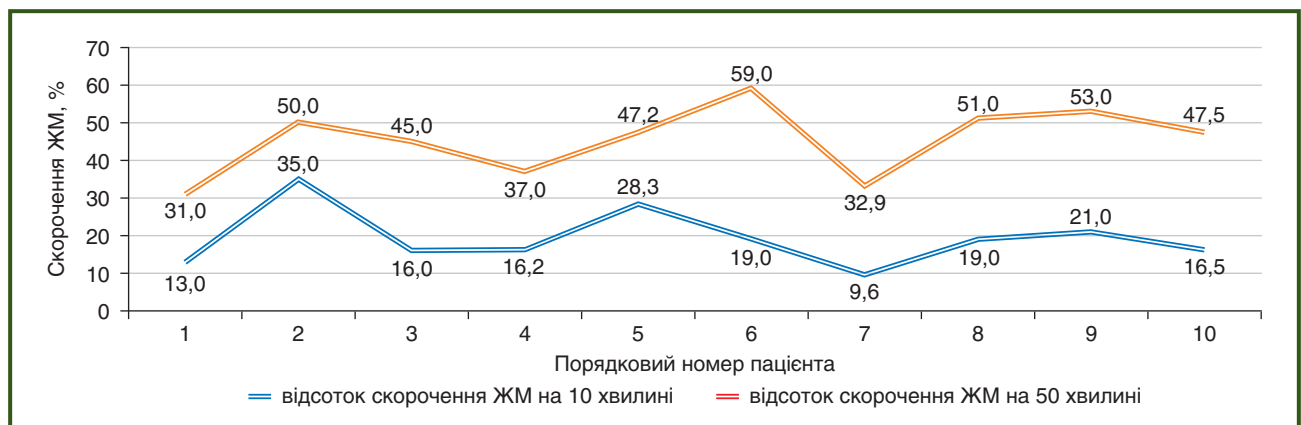
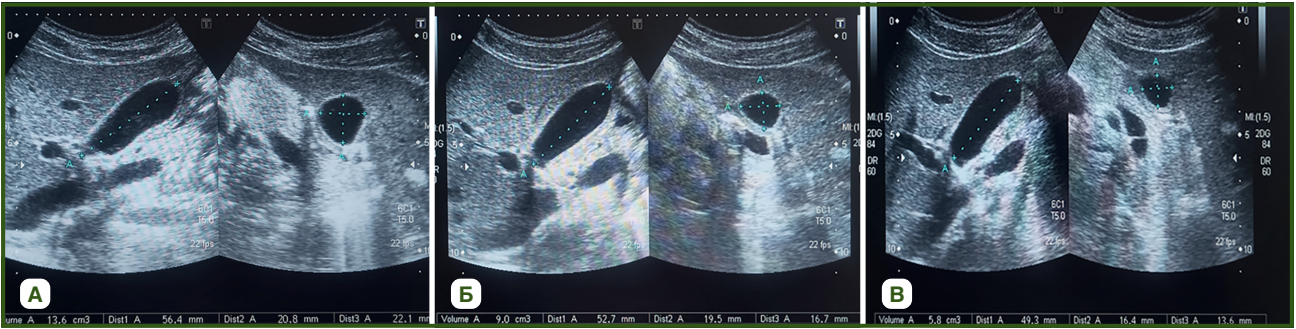
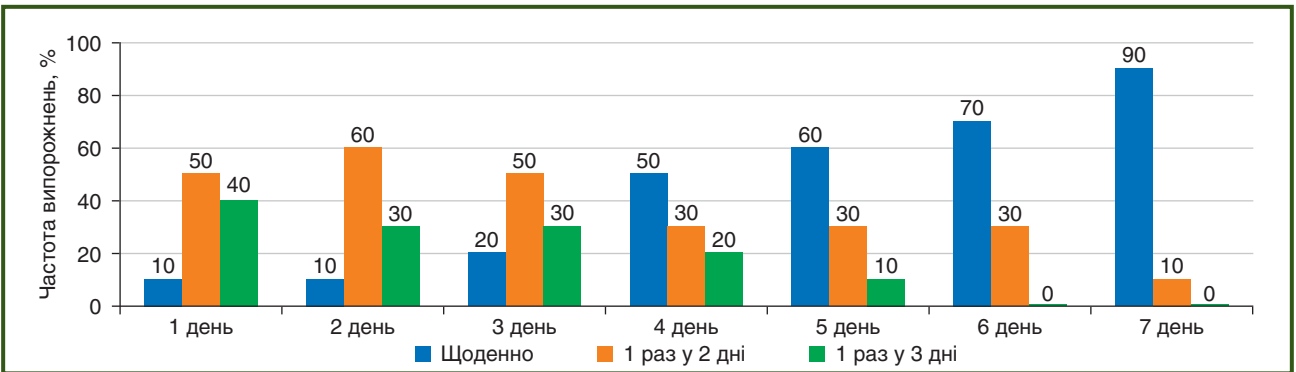


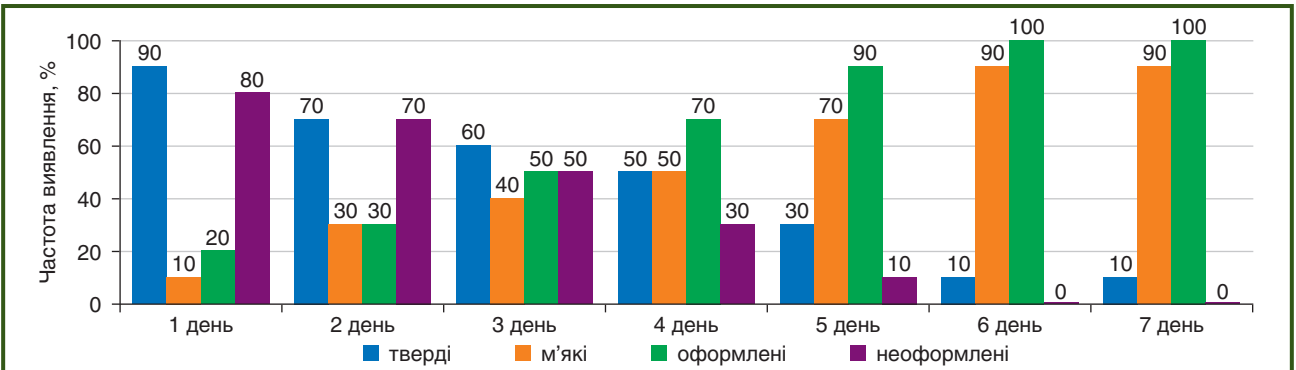
Рисунок 8 — Скорочувальна функція жовчного міхура під час вживання МВ Aqua Миргород Detox



**Рисунок 9** — УЗД пацієнтки з біліарною дисфункцією: А — до прийому МВ Aqua Миргород Detox (об’єм ЖМ 13,6 см<sup>3</sup>); Б — через 10 хвилин після прийому МВ Aqua Миргород Detox (об’єм ЖМ 9,0 см<sup>3</sup>, скорочення на 34 % порівняно з вихідними розмірами); В — через 50 хвилин після прийому МВ Aqua Миргород Detox (об’єм ЖМ 5,8 см<sup>3</sup>, скорочення на 57 % порівняно з вихідними розмірами)



**Рисунок 10** — Динаміка частоти випорожнень у хворих з функціональним запором під час вживання мінеральної води Aqua Миргород Detox



**Рисунок 11** — Динаміка консистенції випорожнень у хворих з функціональним запором під час вживання МВ Aqua Миргород Detox

### 3. Оцінка ефективності застосування мінеральної води Aqua Миргород Detox у хворих з хронічним запором

Для дослідження ефективності МВ Aqua Миргород Detox при порушеннях випорожнення проведено дослідження у 10 хворих на функціональний запор.

До дослідження було залучено 10 хворих на функціональний запор — 9 жінок та 1 чоловік, вік коливався від 28 до 68 років, середній вік становив (50,30 ± 4,86) року. Пацієнти вживали МВ у дозі 200 мл тричі на добу протягом 7 днів.

На наведених рисунках показана динаміка частоти (рис. 10) та консистенції (рис. 11) випорожнень на фоні вживання МВ Aqua Миргород Detox.

Як видно з наведених даних, на початку дослідження у 40,0 % учасників дефекація була 1 раз у 3 дні, у 50,0 %

хворих — через день, причому у 90,0 % пацієнтів випорожнення були тверді. Наприкінці дослідження у 90,0 % осіб випорожнення були щодня та у 90,0 % пацієнтів випорожнення були м’які. Лише в 1 хворого (10,0 %) на 7 день дослідження залишалася тверда консистенція випорожнень та дефекація була через день.

Отже, спостерігався позитивний вплив МВ Aqua Миргород Detox на частоту і консистенцію випорожнень у 90,0 % хворих, залучених до дослідження. При аналізі діаграм помітно, що позитивна динаміка стосовно випорожнення розпочиналася на 3–4 день вживання води та була суттєво помітною вже на 5–6 день застосування МВ Aqua Миргород Detox.

Біль у кишечнику на початку дослідження спостерігався у всіх пацієнтів та був переважно середньої ін-

тенсивності (2–4 бали). Починаючи з 4 дня (ймовірно, на фоні поліпшення випорожнення) біль почав зменшуватися, і на 5 день у половини хворих він вже був мінімально вираженим (1 бал). Наприкінці дослідження больовий синдром був лише у 1 пацієнта (10,0 %) і мав середню інтенсивність (3 бали). Отже, у 90 % хворих спостерігалася позитивна динаміка кишкового болю.

До лікування здуття також було у всіх пацієнтів і також переважно середньої інтенсивності (у 50 % — 3 бали). Проте вже з 3 доби здуття суттєво зменшилося: починаючи з 3 доби здуття було лише легкої інтенсивності (1–2 бали). На 7 день спостереження на фоні вживання мінеральної води лише у 1 з 10 хворих (10,0 %) було здуття живота.

На рис. 12 відображено середнє значення в балах болю в животі та здуття на фоні вживання МВ. Середній бал вираженості болю у кишечнику знизився з 2,9 (на 1 день лікування) до 0,3 (на 7 день лікування), здуття — з 2,8 (на 1 день) до 0,2 (на 7 день).

Таким чином, дослідження ефективності МВ Aqua Миргород Detox у хворих на функціональний запор показало, що МВ сприяє нормалізації частоти та консистенції випорожнень у 90,0 % хворих на функціональний запор. Паралельно МВ зменшує біль у кишечнику (середній бал вираженості знизився з 2,9 до 0,3) та здуття в животі (середній бал вираженості зменшився з 2,8 до 0,2).

## Висновки

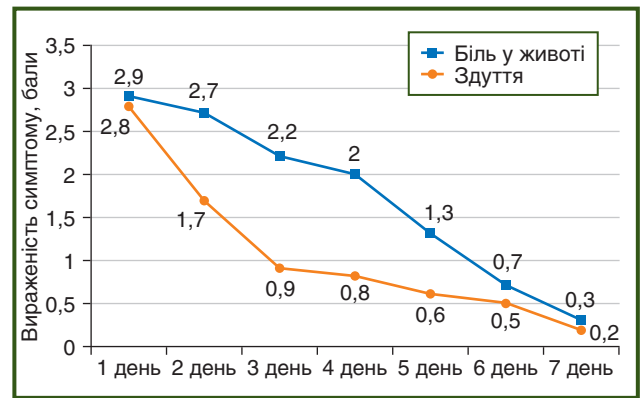
1. Застосування мінеральної води Aqua Миргород Detox приводить до зменшення симптоматики у хворих на функціональну диспепсію: середній бал епігастрального болю знизився з 3,33 до 0,67, нудоти — з 1,78 до 0,11, печії — з 2,44 до 0,22, що може бути ефективним у комплексному лікуванні хворих на функціональну диспепсію.

2. Аналіз даних рН-моніторингу показав відсутність істотного впливу мінеральної води Aqua Миргород Detox на внутрішньошлунковий та внутрішньошлунковий рівень рН, що є позитивним аспектом, який дозволяє застосовувати мінеральну воду довготривало в лікуванні гастроентерологічної патології, але без небажаного при цьому впливу на шлункову секрецію.

3. Вживання мінеральної води Aqua Миргород Detox у хворих на біліарну дисфункцію привело до усунення гіркоти в роті та нудоти, біль у правому підребер'ї залишився у 10 % пацієнтів, що вказує на клінічну ефективність мінеральної води в терапії біліарної дисфункції.

4. Разовий прийом мінеральної води Aqua Миргород Detox при біліарній дисфункції сприяє скороченню жовчаного міхура: через 10 хвилин після прийому води медіана скорочення жовчаного міхура становила 17,8 % з міжквартильним розмахом 4,5 %, через 50 хвилин показник скорочення становив 47,4 % з міжквартильним розмахом 11,8 %.

5. Мінеральна вода має послаблювальний ефект — при функціональному запорі спостерігався позитивний вплив мінеральної води Aqua Миргород Detox на частоту і консистенцію випорожнень у 90,0 % хворих, залучених до дослідження.



**Рисунок 12 — Динаміка вираженості симптомів у хворих з функціональним запором під час вживання МВ Aqua Миргород Detox**

6. Мінеральна вода Aqua Миргород Detox багатогранно позитивно впливає на шлунково-кишковий тракт завдяки збалансованому хімічному складу і унікальному природному походженню. Вона може бути рекомендованою для практичного використання в лікуванні та профілактиці функціональних хвороб органів травлення.

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

**Внесок авторів.** Степанов Ю.М. — концепція та дизайн дослідження; Будзак І.Я. — аналіз та обговорення отриманих даних, виконання інструментальних досліджень, оформлення статті; Горбунцова В.І. — клінічний відбір та ведення хворих; Тітова М.В. — виконання інструментальних досліджень.

## Список літератури

1. Drossman DA. *Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. Gastroenterology*. Published online February 19, 2016. № 150. P. 1262-1279. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
2. Black CJ, Drossman DA, Talley NJ, Ruddy J, Ford AC. *Functional gastrointestinal disorders: advances in understanding and management*. *Lancet*. 2020. № 396(10263). P. 1664-1674. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32115-2.
3. Ziemska J, Szynal T, Mazańska M, Solecka J. *Natural medicinal resources and their therapeutic applications*. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2019. № 70(4). P. 407-413. doi: 10.32394/rpzh/2019.0093.
4. Щербакова Т.М., Гузенко О.М., Рахлицька О.М. *Фармацевтична броматологія. Питна та мінеральні води. Електронне практичне видання*. Одеса, 2023. 38 с.
5. Mennuni G, Petracchia L, Fontana M, et al. *The therapeutic activity of sulphate-bicarbonate-calcium-magnesium mineral water in the functional disorders of the biliary tract*. *Clin Ter*. 2014. № 165(5). e346-e352. doi: 10.7417/CT.2014.1761.
6. *Рекомендації щодо застосування мінеральної води Aqua Миргород Detox* URL: <https://detox.aquamirgorod.com.ua/> (дата звернення: 15.01.2026).

Отримано/Received 23.01.2026  
 Рецензовано/Revised 02.03.2026  
 Прийнято до друку/Accepted 15.03.2026 ■

**Information about authors**

Y.M. 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>

I.Y. 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; <https://orcid.org/0000-0001-5370-8414>

V.I. Gorbuntsova, head of the consulting polyclinic, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro. e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-1931-7599>

M.V. Titova, PhD, Researcher of the Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, ultrasound doctor of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5182-2635>

**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.

**Contribution of authors.** Y.M. Stepanov — concept and design of research; I.Y. Budzak — analysis and discussion of data, performance of instrumental studies, preparation of article; V.I. Gorbuntsova — clinical selection and treatment of patients; M.V. Titova — performance of instrumental studies.

Y.M. Stepanov<sup>1</sup>, I.Y. Budzak<sup>2</sup>, V.I. Gorbuntsova<sup>1</sup>, M.V. Titova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SI "Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup> Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

### Correction of functional gastrointestinal disorders using Aqua Myrgorod Detox mineral water

**Abstract.** The article presents the results of a study on the effectiveness of the therapeutic use of Aqua Myrgorod Detox mineral water in patients with functional diseases of the digestive system. Twenty-nine patients with functional gastrointestinal disorders were involved in the study. The use of Aqua Myrgorod Detox mineral water leads to a decrease in symptoms in patients with functional dyspepsia: the average score of epigastric pain decreased from 3.33 to 0.67, nausea — from 1.78 to 0.11, heartburn — from 2.44 to 0.22. Analysis of pH monitoring data showed the absence of a significant effect of Aqua Myrgorod Detox mineral water on intragastric and intraesophageal pH. The use of mineral water in patients with biliary dysfunction led to the elimination of bitterness

in the mouth and nausea, and a decrease in pain in the right hypochondrium. A single intake of Aqua Myrgorod Detox mineral water in biliary dysfunction contributes to the contraction of the gallbladder: 10 minutes after taking the water, the average contraction of the gallbladder was 17.8 %, after 50 minutes — 47.4 %. With functional constipation, there was a positive effect of mineral water on the frequency and consistency of stool in 90.0 % of patients. Aqua Myrgorod Detox mineral water can be recommended for practical use in the treatment and prevention of functional gastrointestinal disorders.

**Keywords:** Aqua Myrgorod Detox mineral water; functional dyspepsia; biliary dysfunction; functional constipation

Стойкевич М.В., Кленіна І.А., Тарасова Т.С., Петішко О.П.  
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

## Метаболічний профіль у військовослужбовців із запальними захворюваннями кишечника

**Резюме. Мета дослідження:** провести оцінку показників ліпідного та вуглеводного обміну, кортизолу, лептину і визначити їхні взаємозв'язки у військовослужбовців із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК) і метаболічним синдромом. **Матеріали та методи.** Обстежено 40 військовослужбовців із ЗЗК, яких розподілили на 2 групи: I група — 32 пацієнти без метаболічного синдрому, II група — 8 пацієнтів з метаболічним синдромом. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб. У сироватці крові визначали показники ліпідного профілю, глюкозу, інсулін, кортизол, лептин; інсулінорезистентність оцінювали за індексом НОМА-ІР. **Результати.** У всіх хворих із ЗЗК встановлено підвищення рівня кортизолу порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ) без вірогідної різниці між групами. Рівень лептину в II групі був вищим у 2,4 раза порівняно з контролем — 6,25 (4,0; 16,2) проти 2,65 (0,45; 3,9) нг/мл, і в 1,5 раза порівняно з I групою — 4,1 (2,3; 8,4) нг/мл ( $p < 0,05$ ). У I і II групах виявлено тенденцію до підвищення глюкози натще до 5,0 (4,8; 5,4) і 5,4 (4,7; 6,2) ммоль/л проти 4,4 (4,1; 4,6) ммоль/л у контролі. У пацієнтів з метаболічним синдромом рівень інсуліну становив 12,9 (7,7; 25,8) мкОД/мл, що було в 1,8 раза вище, ніж у I групі, а НОМА-ІР — 3,1 (1,6; 6,0), що перевищувало показник контролю в 1,4 раза і I групи — у 2,1 раза ( $p < 0,05$ ). Ліпідний профіль II групи характеризувався підвищенням холестерину до 5,22 (4,93; 5,86) ммоль/л, тригліцеридів — до 1,44 (1,29; 2,11) ммоль/л, ліпопротеїнів дуже низької щільності — до 0,66 (0,59; 0,97) ммоль/л і зниженням ліпопротеїнів високої щільності до 1,17 (0,87; 1,41) ммоль/л. Встановлено прямий зв'язок НОМА-ІР з кортизолом ( $r = +0,369$ ;  $p = 0,033$ ) і лептину — з НОМА-ІР ( $r = +0,437$ ;  $p = 0,005$ ). **Висновки.** У військовослужбовців із ЗЗК наявність метаболічного синдрому асоціюється з більш вираженими порушеннями вуглеводного та ліпідного обміну, підвищенням лептину і формуванням інсулінорезистентності. Включення до стандартного обстеження показників інсуліну, НОМА-ІР, лептину та кортизолу може покращити ранню діагностику метаболічної коморбідності та стратифікацію ризику.

**Ключові слова:** запальні захворювання кишечника; військовослужбовці; метаболічний синдром; ліпідний обмін; вуглеводний обмін; інсулінорезистентність; НОМА-ІР; кортизол; лептин

### Вступ

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) залишаються однією з найбільш складних проблем сучасної гастроентерології у зв'язку з хронічним рецидивним перебігом, системним характером запалення і схильністю до формування численних позакишкових уражень. Сучасне розуміння патогенезу ЗЗК уже не обмежується лише локальним ушкодженням слизової оболонки кишечника. Накопичені дані свідчать, що при цій патології формуються глибокі імунометаболічні порушення, пов'язані зі змінами бар'єрної функції кишечника, мікробних метаболітів, кишково-печінкової взаємодії

та системною запальною відповіддю [4–6]. У цьому контексті особливу увагу привертає поєднання ЗЗК з метаболічними розладами, насамперед з метаболічним синдромом (дисліпідемією, інсулінорезистентністю та порушеннями вуглеводного обміну), що здатні не лише ускладнювати перебіг основного захворювання, а й підвищувати ризик кардіометаболічних наслідків [5, 7–10].

Останніми роками зростає кількість досліджень, присвячених метаболічним аспектам ЗЗК. Показано, що в таких пацієнтів можуть формуватися атерогенні зміни ліпідного спектра, зокрема підвищення триглі-

церидів, зростання атерогенних фракцій ліпопротеїнів і зниження антиатерогенного потенціалу сироватки крові [7–10]. При цьому метаболічні зрушення при ЗЗК не є випадковим супутнім феноменом. Вони відображають більш глибоку перебудову регуляторних механізмів, у межах якої кишкове запалення, ожиріння, інсулінорезистентність і стеатотичні зміни гепатобіліарної системи взаємно потенціюють одне одного [5, 9]. Саме тому оцінка показників ліпідного й вуглеводного обміну у хворих на ЗЗК має не лише описове, а й клініко-прогностичне значення, оскільки дозволяє своєчасно виявити пацієнтів з вищим ризиком несприятливого перебігу та коморбідних ускладнень.

Окремого значення ця проблема набуває у військовослужбовців, для яких характерне поєднання тривалого психоемоційного напруження, хронічного оперативного стресу, порушення режиму харчування, сну, відпочинку і нерегулярного медичного спостереження [2, 3]. Умови війни створюють стійке навантаження на нейроендокринні й імунні механізми адаптації, що підтверджується сучасними даними про вплив бойового стресу на психічне здоров'я, резильєнтність, системи стрес-реалізації та метаболічний гомеостаз [12, 13, 14, 17–21]. У хворих на ЗЗК цей вплив має особливу вагу, оскільки психологічний стрес здатний посилювати активність запального процесу, модифікувати перебіг захворювання й підтримувати хронічну імунну активацію через вісь «кишечник — мозок» і пов'язані з нею нейроендокринні механізми [11, 17, 18]. У такій ситуації кортизол виступає не лише гормоном стресової відповіді, а й потенційним маркером порушеної адаптації, тоді як лептин, один із ключових адипокінів, відображає зв'язок між жировою тканиною, запаленням, вуглеводним і ліпідним обміном [15, 16].

Попри активне вивчення окремих метаболічних і нейроендокринних аспектів ЗЗК, низка принципових питань залишається невирішеною. По-перше, більшість доступних досліджень виконано в цивільних популяціях, тоді як дані щодо військовослужбовців, особливо в умовах тривалого воєнного стану, є обмеженими. По-друге, недостатньо вивчено комплексний взаємозв'язок між показниками ліпідного та вуглеводного обміну, рівнями кортизолу та лептину та наявністю метаболічного синдрому в пацієнтів із ЗЗК. По-третє, залишається не до кінця з'ясованим, чи асоціюється метаболічний синдром у цієї категорії хворих з більш вираженим атерогенним профілем, інсулінорезистентністю та посиленням стрес-індукованої нейроендокринної дисрегуляції. Саме ця прогалина має не лише теоретичне, а й практичне значення, оскільки унеможливує повноцінну стратифікацію ризику та своєчасну корекцію коморбідних метаболічних порушень.

Отже, наукова проблема полягає у недостатній кількості комплексних клініко-біохімічних досліджень, присвячених поєднанню ЗЗК з метаболічними порушеннями у військовослужбовців. Вивчення ліпідного та вуглеводного обміну, а також рівнів кортизолу та лептину в цієї категорії пацієнтів є обґрунтованим і своєчасним, оскільки дозволяє глибше зрозуміти меха-

нізми формування метаболічної коморбідності при ЗЗК і створює підґрунтя для персоналізованого підходу до діагностики, моніторингу й лікування.

**Метою дослідження** було провести оцінку показників ліпідного та вуглеводного обміну, кортизолу, лептину і виявити їх взаємозв'язок у військовослужбовців із запальними захворюваннями кишечника та метаболічним синдромом.

## Матеріали та методи

Дослідження проведені в 40 військовослужбовців, хворих на ЗЗК, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Обстежено 40 військовослужбовців, хворих на ЗЗК, у тому числі 29 пацієнтів з виразковим колітом та 11 — із хворобою Крона, середній вік ( $40,5 \pm 1,6$ ) року, усі хворі були чоловічої статі. Пацієнти розподілені на групи залежно від наявності метаболічного синдрому згідно з критеріями Міжнародної діабетичної федерації (IDF 2006) [22]: 32 пацієнти без метаболічного синдрому (I група) і 8 пацієнтів з метаболічним синдромом (II група). Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб.

Дане дослідження не суперечило положенням біоетики.

Дослідження складу тіла було проведено шляхом біоімпедансометрії за допомогою аналізатора складу тіла TANITA MC-780MA (виробник Maeno-cho, Itabashi-ku, Токіо, Японія). Автоматично вимірювались і розраховувались такі антропометричні параметри й показники компонентного складу тіла: вага (кг), зріст (м), ІМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), окружність талії та стегон, жирова маса тіла (ЖМТ) (кг), м'язова маса тіла (ММТ) (кг), загальний уміст води (ТВW), поводитись оцінка фізичного рейтингу з урахуванням співвідношення жирової та м'язової маси тіла. Визначався рівень вісцерального жиру, що оцінювався в умовних одиницях від 1 до 59. Норма становить 1–12 одиниць (здоровий рівень), тоді як показник 13 і вище свідчить про надлишок жиру [23].

У сироватці крові визначали вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) з використанням наборів реактивів Cormay (Польща) за допомогою біохімічного аналізатора Stat Fax 4500 (Awareness Technology, США). За формулою W.T. Friedewald і співавторів розраховували холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і коефіцієнт атерогенності (КА). У сироватці крові розраховували співвідношення ТГ/ЛПВЩ, ХС/ЛПВЩ. Кількісне визначення концентрації кортизолу, лептину й інсуліну в сироватці крові проводили за допомогою ІФА (ELISA) з використанням тест-систем фірми LDN LaborDiagnostika Germany (для визначення лептину), фірми DiaMetra, Italy (для визначення інсуліну, кортизолу) за рекомендаціями виробника. Рівень цих показників у досліджуваних зразках визначали за допомогою каліброваних кривих зі значеннями оптичної щільності стандартних зразків. ІФА виконували за допомогою імуоферментного ана-

лізатора Stat Fax 303 Plus (США). Визначення показника інсулінорезистентності проводили за допомогою індексу НОМА-ІR, який розраховували за формулою:

$$\text{НОМА-ІR} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)} / 22,5.$$

Статистичну обробку проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.1. Перевірка відповідності розподілу кількісних ознак нормальному закону проводилася за критерієм Шапіро — Уїлка, перевірка гіпотези про рівність дисперсій — за тестом Левена. За умови нормального розподілу даних для опису кількісних даних використовувалися середня арифметична (M), стандартна похибка середньої величини (m), стандартне відхилення (SD), у випадку, коли гіпотеза про нормальність розподілу не підтверджувалася, — медіана (Me) та інтерквартильний розмах (Q1; Q3). За умови нормального розподілу та рівності дисперсій для порівняння безперервних даних у різних групах використовували критерій Стьюдента (t), у протилежному випадку — критерій Манна — Уїтні (U). Для аналізу взаємозв'язку між ознаками використовували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r).

### Результати

Результати показали, що в усіх хворих із 33К встановлено вірогідне підвищення рівня кортизолу в сироватці крові порівняно з контрольною групою (p < 0,05), що може відображати стресові впливи й підвищену активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (рис. 1).

Між I та II групами вірогідної різниці не виявлено, хоча у хворих із метаболічним синдромом (II група) спостерігалася тенденція до вищих значень гормону.

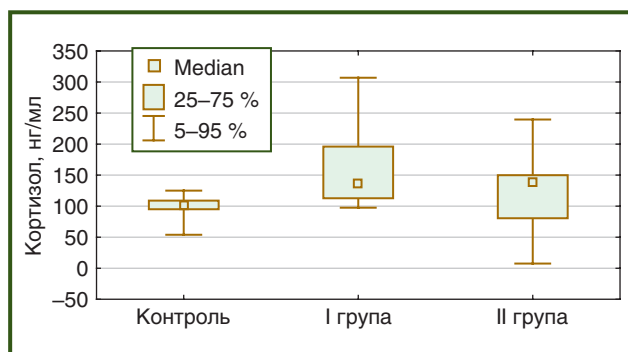


Рисунок 1 — Рівень кортизолу в сироватці крові військовослужбовців із 33К

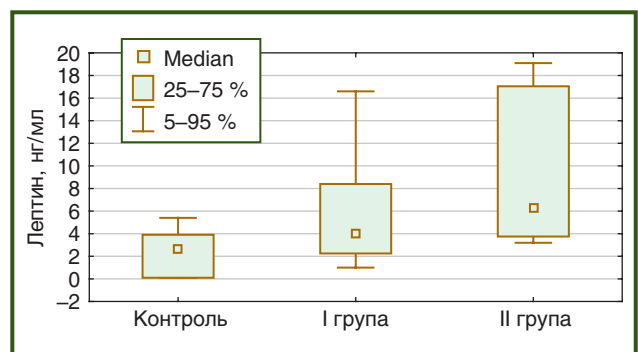


Рисунок 2 — Рівень лептину в сироватці крові військовослужбовців із 33К

Встановлено, що в пацієнтів із 33К метаболічні порушення супроводжуються активацією адипокінової регуляції, на що вказував підвищений рівень лептину (рис. 2).

У процесі дослідження було визначено рівень лептину в сироватці крові, який був вірогідно збільшений у хворих II групи в 2,4 раза порівняно з контролем (p < 0,05) — 6,25 (4,0; 16,2) нг/мл і 2,65 (0,45; 3,9) нг/мл відповідно та в 1,5 раза (p < 0,05) — порівняно з I групою хворих — 4,1 (2,3; 8,4) нг/мл.

Збільшена кількість вісцерального жиру спостерігалась у 26,7 % (8) військовослужбовців I групи. У II групі перевищення цього показника зустрічалось у 3,3 раза частіше — у 87,5 % (7 пацієнтів).

При аналізі показників вуглеводного обміну у хворих на 33К були встановлені статистично вірогідні відмінності за рівнем глюкози, інсуліну та індексу НОМА-ІR (табл. 1). У хворих I та II групи встановлено вірогідне збільшення медіани рівня глюкози відносно показника контрольної групи.

У хворих II групи спостерігається підвищення медіани індексу НОМА-ІR в 1,4 раза (p < 0,05) порівняно зі значеннями в групі контролю. А також у цій групі встановлено вірогідне зростання рівня інсуліну в 1,8 раза (p < 0,05) та індексу НОМА-ІR — у 2,1 раза (p < 0,05) порівняно з даними I групи.

Порушення співвідношення основних ліпідних фракцій, зокрема ХС, ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ і ЛПДНЩ у сироватці крові, а також зміни рівня КА, що відображають характер перебігу патологічного процесу, дозволяють оцінити системні наслідки порушення кишково-печінкової взаємодії. У табл. 2 наведено медіанні значення ключових показників ліпідного профілю в контрольній групі й у пацієнтів двох груп для визначення напрямку та вираженості змін.

Таблиця 1 — Показники вуглеводного обміну у хворих на 33К, Me (Q1; Q3)

Показники, од. виміру	I група (n = 32)	II група (n = 8)	Контрольна група (n = 10)
Інсулін, мкОД/мл	7,2 (4,9; 9,3)*	12,9 (7,7; 25,8)**	10,8 (7,7; 13,6)
Глюкоза натще, ммоль/л	5,0 (4,8; 5,4)*	5,4 (4,7; 6,2)*	4,4 (4,1; 4,6)
НОМА-ІR	1,5 (1,0; 2,1)	3,1 (1,6; 6,0)*, **	2,2 (1,6; 2,5)

Примітки: \* — p < 0,05 — вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою; \*\* — p < 0,05 — вірогідність відмінностей між I та II групою.

**Таблиця 2 — Біохімічні показники ліпідного обміну сироватки крові у військовослужбовців із запальними захворюваннями кишечника, Me (Q1; Q3)**

Біохімічний показник	Контрольний показник (n = 13)	I група (n = 32)	II група (n = 8)
ХС, ммоль/л	4,28 (4,01; 4,55)	4,31 (3,80; 4,77)	5,22 (4,93; 5,86)*, #
ТГ, ммоль/л	0,54 (0,50; 0,62)	0,76 (0,60; 1,06)***	1,44 (1,29; 2,11)***, ###
ЛПВЩ, ммоль/л	1,64 (1,42; 1,68)	1,21 (1,10; 1,36)**	1,17 (0,87; 1,41)*
ЛПНЩ, ммоль/л	2,63 (2,56; 2,97)	2,58 (2,12; 3,09)	3,26 (3,01; 3,40)
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,34 (0,17; 0,36)	0,37 (0,28; 0,49)	0,66 (0,59; 0,97)**, ###
КА	1,89 (1,74; 2,61)	2,38 (1,87; 2,87)	2,88 (2,58; 5,05)

**Примітки:** \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  — вірогідність відмінностей порівняно з групою контролю; # —  $p < 0,05$ ; ## —  $p < 0,01$ ; ### —  $p < 0,001$  — вірогідність відмінностей між I та II групами.

У пацієнтів I групи спостерігалися помірні зміни основних біохімічних показників ліпідного спектра в сироватці крові порівняно з контролем. Рівень ХС мав тенденцію до підвищення (4,31 проти 4,28 ммоль/л), тоді як концентрація ТГ зростала більш виражено — з 0,54 до 0,76 ммоль/л. Медіана ЛПВЩ дещо знижувалася (1,21 проти 1,64 ммоль/л), що свідчить про початкове зменшення антиатерогенного потенціалу. Водночас рівні ЛПНЩ і ЛПДНЩ залишалися близькими до контрольних значень, що відображено медіанами 2,63 проти 2,69 ммоль/л і 0,37 проти 0,34 ммоль/л відповідно. КА в I групі був дещо вищим за контроль (2,38 проти 1,89), що загалом вказує на формування помірного атерогенного зсуву.

У пацієнтів II групи відзначалися більш значущі зміни ліпідного профілю. Медіана ХС перевищувала контроль (5,22 проти 4,28 ммоль/л), а рівень ТГ зростав удвічі (1,44 проти 0,54 ммоль/л). Концентрація ЛПВЩ залишалася зниженою порівняно з контролем (1,17 проти 1,64 ммоль/л), тоді як ЛПНЩ і ЛПДНЩ демонстрували тенденцію до підвищення — 3,26 і 0,66 ммоль/л відповідно. КА в пацієнтів II групи був вищим за контрольні значення (2,88 проти 1,89), що свідчить про виражені атерогенні зміни в ліпідному обміні.

Порівняння між групами показало більш несприятливі порушення в ліпідному профілі в пацієнтів II групи. Рівні ХС, ТГ, ЛПНЩ і ЛПДНЩ у сироватці крові в цій групі були вищими як порівняно з контролем, так і порівняно з I групою. У той же час рівень ЛПВЩ залишався нижчим у всіх пацієнтів, найменше значення цього показника зафіксовано в II групі. Зростання КА було найбільш вираженим у II групі, що узгоджується з підвищенням вмісту атерогенних фракцій ліпідного спектра.

Отже, пацієнтам I групи були властиві початкові зміни ліпідного обміну, тоді як у II групі відзначено найбільш виражене й системне відхилення основних ліпідних показників у бік атерогенності як порівняно з контролем, так і порівняно з I групою. Це підтверджується зростанням медіан ХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ і КА у сироватці крові на тлі зниження рівня ЛПВЩ.

Встановлено кореляцію індексу НОМА-IR з рівнем кортизолу в сироватці крові ( $r = +0,369$ ;  $p = 0,033$ ). Для всіх груп хворих був характерний прямий зв'язок між НОМА-IR і низкою показників: рівнем інсуліну ( $r = +0,785$ ;  $p < 0,001$ ), ІМТ ( $r = +0,515$ ;  $p = 0,01$ ), вісцеральним жиром ( $r = +0,569$ ;  $p < 0,001$ ), відсотком жиру ( $r = +0,552$ ;  $p < 0,001$ ), коефіцієнтом затухання ультразвуку при УЗД печінки (КЗ) ( $r = +0,444$ ;  $p = 0,04$ ). Рівень інсуліну корелював з ІМТ ( $r = +0,505$ ;  $p = 0,001$ ), КА ( $r = +0,450$ ;  $p = 0,003$ ), відсотком жиру ( $r = +0,590$ ;  $p < 0,001$ ), вісцеральним жиром ( $r = +0,584$ ;  $p < 0,001$ ), рівнем тригліцеридів ( $r = +0,632$ ;  $p < 0,001$ ), холестерином ( $r = +0,370$ ;  $p = 0,015$ ), КЗ печінки ( $r = +0,456$ ;  $p = 0,003$ ). Виявлено сильні прямі кореляції лептину з ІМТ ( $r = +0,729$ ;  $p < 0,001$ ), відсотком жиру ( $r = +0,766$ ;  $p < 0,001$ ), вісцеральним жиром ( $r = +0,698$ ;  $p < 0,01$ ), глюкозою ( $r = +0,395$ ;  $p < 0,05$ ), інсуліном ( $r = +0,402$ ;  $p = 0,01$ ), індексом НОМА-IR ( $r = +0,437$ ;  $p = 0,005$ ), КЗ печінки ( $r = +0,583$ ;  $p < 0,001$ ). Виявлені вірогідні позитивні кореляції лептину з показниками метаболічного стану вказують на його участь у метаболічній регуляції. Лептин має зв'язок з метаболічним і запальним статусом, що пояснює його зв'язки з антропометричними, метаболічними й емоційними розладами.

Встановлено сильний позитивний зв'язок між рівнем ХС та ІМТ ( $r = +0,943$ ;  $p < 0,01$ ), що свідчить про пропорційне зростання ліпідемії з підвищенням маси тіла. Аналогічний характер взаємодії відзначено для ЛПНЩ ( $r = +0,317$ ;  $p < 0,01$ ) і ЛПДНЩ/вісцеральний жир ( $r = +0,410$ ;  $p < 0,05$ ), що відображає системну перебудову ліпідного профілю в умовах метаболічного навантаження. Показник КА також демонстрував значну позитивну кореляцію з індексом маси тіла ( $r = +0,750$ ;  $p < 0,05$ ), що підтверджує формування вираженої дисліпідемії з потенційно високим атерогенним ризиком та індексом Мейо ( $r = -0,350$ ;  $p < 0,05$ ).

**Обговорення**

Отримані результати свідчать, що у військовослужбовців із ЗЗК наявні не лише прояви хронічного кишкового запалення, а й системні порушення нейроендокринної та метаболічної регуляції, вираженість яких зростає за наявності коморбідного метаболічного синдрому. Одним з таких проявів у проведеному дослідженні було підвищення рівня кортизолу в сироватці крові в обох групах хворих порівняно з практично здо-

ровими особами. Відомо, що при ЗЗК психоемоційний стрес є важливим чинником, здатним модифікувати перебіг захворювання через активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, зміни імунної відповіді й порушення бар'єрної функції кишечника [11, 17]. Для військовослужбовців, які перебувають в умовах тривалого психофізичного навантаження, така активація має особливе значення, оскільки стрес-асоційовані нейроендокринні зміни можуть підтримувати хронічне запалення та сприяти формуванню вторинних метаболічних порушень [2, 3, 12, 13, 18, 19]. Відсутність статистично значущої різниці між I та II групами за наявності тенденції до вищих значень кортизолу в сироватці крові у військовослужбовців з метаболічним синдромом може свідчити про більшу напруженість адаптаційних механізмів саме в умовах поєднання кишкового запалення з метаболічною коморбідністю.

Важливим результатом дослідження стало підвищення рівня лептину, найбільш виражене в пацієнтів із ЗЗК і метаболічним синдромом. Це узгоджується із сучасними уявленнями про лептин як багатофункціональний адипокін, який бере участь не лише в регуляції енергетичного балансу, а й у модуляції вуглеводного, ліпідного й імунозапального гомеостазу [14, 15]. За умови вісцерального ожиріння й інсулінорезистентності підвищення рівня лептину відображає активацію адипозалежної регуляції, яка потенціює системне низькоінтенсивне запалення. У хворих на ЗЗК це має додаткове патогенетичне значення, оскільки адипокіновий дисбаланс може посилювати активність хронічного запального процесу та сприяти формуванню метаболічних ускладнень [5, 9, 14]. Отже, виявлене зростання рівня лептину у хворих II групи доцільно розглядати як один з лабораторних маркерів поєданого метаболічного та запального навантаження.

Аналіз показників вуглеводного обміну показав, що навіть у хворих без метаболічного синдрому мали місце зміни глікемічного профілю у вигляді тенденції до підвищення рівня глюкози натще порівняно з контролем. У пацієнтів з метаболічним синдромом ці порушення були більш вираженими й супроводжувалися вірогідним зростанням концентрації інсуліну та індексу НОМА-IR. Такі дані вказують на формування інсулінорезистентності саме в групі з поєданою патологією. Відомо, що при ЗЗК розвиток метаболічних порушень обумовлений не лише змінами харчування чи складу тіла, а й хронічним системним запаленням, дисрегуляцією адипокінів і нейроендокринними впливами [5, 9, 20]. За сучасними даними, тривалий стрес також є незалежним чинником порушення толерантності до глюкози, гіперінсулінемії та абдомінального ожиріння [20]. У зв'язку з цим підвищення індексу НОМА-IR у пацієнтів II групи слід розцінювати не як ізольоване метаболічне відхилення, а як складову системної патологічної відповіді, що формується на тлі хронічного запалення кишечника, стресового навантаження й адипозності.

Оцінка ліпідного профілю показала, що в пацієнтів I групи вже наявні початкові атерогенні зміни, які характеризувалися підвищенням тригліцеридів, зниженням ЛПВЩ і тенденцією до зростання КА. У хворих

II групи ці зміни були значно більш вираженими та включали підвищення загального холестерину, тригліцеридів, ЛПДНЩ, зниження ЛПВЩ і зростання коефіцієнта атерогенності. Отримані результати загалом узгоджуються з даними літератури, згідно з якими при ЗЗК порушення ліпідного обміну можуть мати різноспрямований характер залежно від активності запального процесу, нутритивного статусу, наявності ожиріння й супутніх метаболічних розладів [7–10]. Якщо при активному запаленні без вираженої метаболічної коморбідності можливе зниження окремих ліпідних фракцій, то при поєднанні ЗЗК з метаболічним синдромом і вісцеральною адипозністю формується більш типовий атерогенний профіль [5, 8, 9]. Саме такий варіант порушень встановлено в пацієнтів II групи, що свідчить про більш високий кардіометаболічний ризик у цієї категорії хворих.

Важливе значення для патогенетичної інтерпретації результатів мають встановлені кореляції. Прямий зв'язок індексу НОМА-IR з рівнем кортизолу вказує на участь стрес-реалізуючих механізмів у формуванні інсулінорезистентності. Водночас вірогідні позитивні кореляції НОМА-IR з інсуліном, індексом маси тіла, рівнем вісцерального жиру, відсотком жирової тканини й показниками стану печінки підтверджують, що ключовими факторами порушення вуглеводного обміну в цих пацієнтів є поєданий вплив адипозності й системного метаболічного навантаження. Сильні позитивні кореляції лептину з антропометричними показниками, глюкозою, інсуліном і НОМА-IR також свідчать про тісний зв'язок адипокінової дисрегуляції з інсулінорезистентністю й ожирінням [14, 15]. У свою чергу, кореляції між показниками ліпідного спектра, КА та індексом маси тіла демонструють, що порушення ліпідного обміну у військовослужбовців із ЗЗК є не випадковими, вони формуються в межах єдиного патологічного комплексу.

Отже, результати дослідження дають підстави вважати, що метаболічний синдром у військовослужбовців із ЗЗК асоціюється з більш глибокими порушеннями вуглеводного й ліпідного обміну, а також з більш вираженою активацією нейроендокринних та адипокінових механізмів регуляції. У клінічному аспекті це обґрунтовує доцільність розширеної оцінки метаболічного статусу в таких пацієнтів з визначенням не лише стандартних показників глікемії та ліпідного спектра, а й інсуліну, НОМА-IR, лептину й кортизолу. Такий підхід може бути корисним для раннього виявлення пацієнтів з несприятливим перебігом коморбідної патології, індивідуалізації лікувальної тактики та профілактики кардіометаболічних ускладнень [5, 9, 20].

## Висновки

1. У військовослужбовців із запальними захворюваннями кишечника встановлено порушення вуглеводного обміну, що проявлялося тенденцією до підвищення рівня глюкози натще в обох групах порівняно з контролем, а за наявності метаболічного синдрому — також зростанням рівня інсуліну та індексу НОМА-IR, що свідчить про формування інсулінорезистентності.

2. У пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника виявлено зміни ліпідного профілю, вираженість яких була більшою за умови поєднання з метаболічним синдромом і характеризувалася підвищенням ХС, тригліцеридів, ЛПНЩ і зниженням ЛПВЩ.

3. У військовослужбовців із запальними захворюваннями кишечника, особливо за наявності метаболічного синдрому, доцільно включати до стандартного обстеження оцінку показників вуглеводного й ліпідного обміну, інсуліну, НОМА-IR, а також рівнів лептину, що дозволить своєчасно виявляти метаболічні порушення, стратифікувати ризик коморбідного перебігу та оптимізувати лікувально-профілактичну тактику.

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

**Інформація про фінансування.** Роботу виконано в рамках дослідження «Вивчення особливостей харчового статусу та метаболічних порушень у військовослужбовців з ерозивно-виразковими ураженнями езофагогастроудоденальної зони і запальними захворюваннями кишечника». Номер державної реєстрації 0125U001691.

**Внесок авторів.** Стойкевич М.В. — дизайн дослідження; Кленіна І.А. — аналіз, написання статті; Тарасова Т.С. — написання статті; Петішко О.П. — статистична обробка матеріалу, редагування статті.

## Список літератури

- Sun Y, Zhang Z, Zheng CQ, Sang LX. Mucosal lesions of the upper gastrointestinal tract in patients with ulcerative colitis: A review. *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(22):2963-2978. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i22.2963>.
- Hatch-McChesney A, Smith TJ. Nutrition, Immune Function, and Infectious Disease in Military Personnel: A Narrative Review. *Nutrients*. 2023;15(23):4999. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15234999>.
- Collier KM, McGuire C. Nutritional vulnerabilities in military personnel under chronic operational stress. *Military Medicine*. 2024;189(1-2):e112-e119. DOI: <https://doi.org/10.1093/milmed/usaa999>.
- Dunleavy KA, Raffals LE, Camilleri M. Intestinal Barrier Dysfunction in Inflammatory Bowel Disease: Underpinning Pathogenesis and Therapeutics. *Dig Dis Sci*. 2023;68(12):4306-4320. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-023-08122-w>.
- Lopes MA, Oliveira ECS, Quaglio AEV, et al. From gut to liver: Exploring the relationship between inflammatory bowel disease and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *World J Hepatol*. 2025;17(9):109035. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v17.i9.109035>.
- Davenport M, Poles J, Leung JM, et al. Metabolic alterations to the mucosal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(4):723-31. DOI: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000011>.
- Chen H, Li W, Hu J, et al. Association of serum lipids with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1198988. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1198988>.
- Kang S, Jeong DY, Seo J, Daily JW, Park S. Microbiota-Mediated Bile Acid Metabolism as a Mechanistic Framework for Precision Nutrition in Gastrointestinal and Metabolic Diseases. *Cells*. 2025;15(1):23. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells15010023>.
- Hyun HK, Cheon JH. Metabolic Disorders and Inflammatory Bowel Diseases. *Gut Liver*. 2025;19(3):307-317. DOI: <https://doi.org/10.5009/gnl240316>.
- Habib MB, Akbar NS, Batool G. Investigation of Dyslipidemia and Lipid Profile Ratios Among Patients in Tertiary Care Hospitals. *EJIFCC*. 2025;36(2):124-131. PMID: 40590036; PMCID: PMC12208299.
- Chen Y, Chen X, Lin S, et al. Effects of psychological stress on inflammatory bowel disease via affecting the microbiota-gut-brain axis. *Chin Med J (Engl)*. 2025;138(6):664-677. DOI: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003389>.
- Crabb KE, Clay M, Pham U, Chinn LK, Grigorenko EL. Cortisol, stress, and cognition in military subpopulations: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2026;183:107679. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2025.107679>.
- Buccellato KH, Peterson AL. The role of cortisol in development and treatment of PTSD among service members: A narrative review. *Psychoneuroendocrinology*. 2024;169:107152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2024.107152>.
- Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:585887. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>.
- Pereira S, Cline DL, Glavas MM, Covey SD, Kieffer TJ. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocr Rev*. 2021;42(1):1-28. DOI: <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa027>.
- Brewin CR, Atwoli L, Bisson JI, Galea S, Koenen K, Lewis-Fernández R. Post-traumatic stress disorder: evolving conceptualization and evidence, and future research directions. *World Psychiatry*. 2025;24(1):52-80. DOI: <https://doi.org/10.1002/wps.21269>.
- Alotiby A. Immunology of Stress: A Review Article. *J Clin Med*. 2024;13(21):6394. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13216394>.
- Kimhi S, Eshel Y, Marciano H, Adini B. Impact of the war in Ukraine on resilience, protective, and vulnerability factors. *Front Public Health*. 2023;11:1053940. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1053940>.
- Kurapov A, Kalaitzaki A, Keller V, Danyliuk I, Kowatsch T. The mental health impact of the ongoing Russian-Ukrainian war 6 months after the Russian invasion of Ukraine. *Front Psychiatry*. 2023;14:1134780. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1134780>.
- Kivimäki M, Bartolomucci A, Kawachi I. The multiple roles of life stress in metabolic disorders. *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(1):10-27. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00746-8>.
- Muhie S, Gautam A, Yang R, et al. Molecular signatures of post-traumatic stress disorder in war-zone-exposed veteran and active-duty soldiers. *Cell Rep Med*. 2023;4(5):101045. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101045>.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome — a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-80. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x>.
- Kyle UG, Earthman CP, Pichard C, Coss-Bu JA. Body composition during growth in children: limitations and perspectives of bioelectrical impedance analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2015 Dec;69(12):1298-305. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.86>.

Отримано/Received 03.03.2026

Рецензовано/Revised 16.04.2026

Прийнято до друку/Accepted 18.04.2026 ■

**Information about authors**

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

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

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

Oksana Petishko, researcher of the department of scientific-organizational, methodical work and information technologies, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: petishko\_oksana@i.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4559-4055>

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

**Information about funding.** The work was performed within the framework of the research "To study the features of nutritional status and metabolic disorders in military personnel with erosive-ulcerative lesions of the esophagogastroduodenal zone and inflammatory bowel diseases". State registration number 0125U001691.

**Authors' contribution.** M.V. Stoykevich — design of research; I.A. Klenina — analysis, writing the article; T.S. Tarasova — writing the article; O.P. Petishko — statistical processing of material, editing the article.

M.V. Stoykevich, I.A. Klenina, T.S. Tarasova, O.P. Petishko

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

### Metabolic profile in military personnel with inflammatory bowel disease

**Abstract. Background.** The purpose of the study was to assess the indicators of lipid and carbohydrate metabolism, cortisol, leptin, and their relationships in military personnel with inflammatory bowel disease and metabolic syndrome. **Materials and methods.** The study included 40 military personnel with inflammatory bowel disease, who were divided into 2 groups: group I comprised 32 participants without metabolic syndrome, and group II included 8 patients with metabolic syndrome. The control group consisted of 10 apparently healthy individuals. Serum lipid parameters, glucose, insulin, cortisol, and leptin levels were measured. Insulin resistance was assessed using the HOMA-IR index. **Results.** All patients with inflammatory bowel disease demonstrated elevated serum cortisol compared to the control group ( $p < 0.05$ ), with no significant difference between the study groups. Leptin levels in group II were 2.4-fold higher than in the control group, amounting to 6.25 (4.0; 16.2) ng/mL versus 2.65 (0.45; 3.9) ng/mL, and 1.5-fold higher than in group I, in which the content was 4.1 (2.3; 8.4) ng/mL ( $p < 0.05$ ). Fasting glucose tended to increase in both groups I and II, reaching 5.0 (4.8; 5.4) mmol/L and 5.4 (4.7; 6.2) mmol/L, respectively, versus 4.4 (4.1; 4.6) mmol/L in controls. In patients with metabolic syndrome, insulin level was

12.9 (7.7; 25.8)  $\mu$ IU/mL, which was 1.8-fold higher than in group I, while HOMA-IR was 3.1 (1.6; 6.0), exceeding the control value by 1.4-fold and the group I value by 2.1-fold ( $p < 0.05$ ). The lipid profile in group II was characterized by total cholesterol increase to 5.22 (4.93; 5.86) mmol/L, triglycerides to 1.44 (1.29; 2.11) mmol/L, and very low-density lipoprotein cholesterol to 0.66 (0.59; 0.97) mmol/L, along with a decrease in high-density lipoprotein cholesterol to 1.17 (0.87; 1.41) mmol/L. A direct correlation was found between HOMA-IR and cortisol levels ( $r = +0.369$ ;  $p = 0.033$ ), as well as between leptin and HOMA-IR ( $r = +0.437$ ;  $p = 0.005$ ). **Conclusions.** In military personnel with inflammatory bowel disease, the presence of metabolic syndrome is associated with more pronounced disturbances in carbohydrate and lipid metabolism, elevated leptin levels, and the development of insulin resistance. Incorporating insulin, HOMA-IR, leptin, and cortisol assessment into the standard examination may improve early diagnosis of metabolic comorbidity and risk stratification.

**Keywords:** inflammatory bowel disease; military personnel; metabolic syndrome; lipid metabolism; carbohydrate metabolism; insulin resistance; HOMA-IR; cortisol; leptin

UDC 616.36-003.8:613.25]-092-008.6-008.9-053.2:577.213/.216:57.088.7(048.8)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.60.2.2026.727>

A.E. Abaturov, A.O. Nikulina  
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

## Epigenetic antifibrotic effect of expression of long noncoding RNAs *lncR-p21*, *MEG3*, *H19* on the development of fibrosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (systematic review and meta-analysis)

**Abstract. Background.** Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is one of the most common chronic liver disorders in children and adults worldwide. Liver fibrosis is the key prognostic factor determining disease progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Long non-coding RNAs (lncRNAs) have emerged as critical epigenetic regulators of hepatic stellate cell (HSC) activation and fibrogenesis. The purpose was to systematically evaluate the epigenetic impact of reduced expression of anti-fibrotic long non-coding RNAs (*lncR-p21*, *MEG3*, and *H19*) on the development and progression of liver fibrosis in MASLD/MASH, with emphasis on key profibrotic signaling pathways (TGF- $\beta$ /SMAD, Hedgehog) and therapeutic perspectives. **Materials and methods.** This systematic review and meta-analysis was conducted and reported in accordance with the PRISMA 2020 statement (PROSPERO registration CRD420250652980). A comprehensive search of PubMed, Cochrane Library, Scopus, Embase, and Web of Science (2010–2026) was performed using predefined Boolean strings. Original clinical, animal, and in vitro studies that demonstrated reduced expression of the target anti-fibrotic lncRNAs and their association with increased fibrosis or HSC activation in established MASLD/MASH models or human cohorts were included. Two independent reviewers performed study selection, data extraction, and risk-of-bias assessment (SYRCLE for animal studies, ROBINS-I for observational clinical studies, modified OHAT for in vitro studies). Quantitative meta-analysis is planned when at least three comparable studies per lncRNAs are available. **Results.** Of 106 identified reports, 53 addressed lncRNAs (*lncR-p21*, *MEG3*, *H19*) expression as potential biomarkers; ultimately, 7 studies met strict inclusion criteria. Reduced expression of *lncR-p21*, *MEG3*, and *H19* was consistently associated with HSC activation, epithelial-mesenchymal transition, and activation of the main profibrotic pathways, leading to increased  $\alpha$ -SMA and COL1A1 expression. **Conclusions.** *lncR-p21*, *MEG3*, *H19* play a significant epigenetic role in the development of advanced liver fibrosis in MASLD/MASH. A decrease in their expression leads to derepression of profibrotic signaling in key profibrotic signaling pathways (TGF- $\beta$ /SMAD, Hedgehog).

**Keywords:** liver fibrosis; metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; long noncoding RNAs *lncR-p21*, *MEG3*, *H19*

### Introduction

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is one of the most common chronic liver diseases in children and adults worldwide. According to recent meta-analyses, the prevalence of MASLD among obese children is 30–40 %, the overall global prevalence among children is about 7–14 %, and projections show that

its prevalence among adults will exceed 55 % by 2040 [1–3]. In a significant proportion of patients, the disease progresses from simple steatosis to steatohepatitis, fibrosis, and cirrhosis, which leads to a high risk of developing hepatocellular carcinoma and the need for liver transplantation at a young age [4]. The development of liver fibrosis in MASLD is a key prognostic factor that determines the severity of the course

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2026  
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Нікуліна Анна Олексіївна, д. мед. н., доцент кафедри педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: [anna.nikulina.201381@gmail.com](mailto:anna.nikulina.201381@gmail.com); тел.: +38 (099) 978-16-59

For correspondence: Anna Nikulina, MD, DSc, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Vernadskyi st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: [anna.nikulina.201381@gmail.com](mailto:anna.nikulina.201381@gmail.com); phone: +38 (099) 978-16-59

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

and the risk of complications [5–8]. Unlike other chronic hepatitis, the progression of fibrosis in MASLD does not always directly correlate with the degree of inflammation, but largely depends on the activation of hepatic stellate cells (HSCs), which transform into myofibroblast-like cells and overproduce extracellular matrix components [9, 10]. This process is regulated by a complex network of signaling pathways (TGF- $\beta$ /SMAD, PI3K/Akt, Wnt/ $\beta$ -catenin, Notch, Hedgehog), making it a potential target for epigenetic therapy. With the development of next-generation sequencing technologies, it has been proven that a significant portion of the human genome, originally considered “junk DNA” [11], is ubiquitously transcribed into RNA, while less than 2 % of the entire genome is translated into proteins.

In recent years, the more than 100,000 described species of long non-coding RNAs (lncRNAs) have attracted particular attention from scientists. The competitive endogenous RNA (ceRNA) hypothesis provides a framework for understanding how lncRNAs, along with other RNA species such as microRNAs (miRNAs) and mRNAs, interact in a complex regulatory network. According to this hypothesis, long non-coding RNAs can “sponge” or sequester miRNAs, preventing them from binding to target mRNAs. This interaction modulates the availability of miRNAs to regulate tar-

get genes, thereby influencing gene expression and cellular function. Long non-coding RNAs were originally defined as RNA molecules longer than two hundred nucleotides. Recently, a new classification system has been proposed based on the size of the RNA molecule, structural characteristics, and the type of RNA polymerase that directs transcription. According to the current classification, lncRNAs are RNAs longer than five hundred nucleotides, transcribed by RNA Pol II, that do not code for proteins, but play a key role in the regulation of gene expression at the epigenetic, transcriptional, and posttranscriptional levels [12]. It has been shown that liver fibrosis undergoes significant rearrangement of the lncRNAs transcriptome, and individual lncRNAs directly affect HSC activation, epithelial-mesenchymal transition of hepatocytes, and extracellular matrix remodeling [13–17]. Among them, profibrotic and antifibrotic lncRNAs are distinguished, which act as “sponges” for miRNAs, chromatin modulators, or direct regulators of key signaling molecules.

The development of liver fibrosis is not always associated with the presence and degree of inflammation [19]. At the same time, it has been shown that liver fibrosis is accompanied by changes in the structure of the lncRNAs transcriptome (Table 1) [13, 16, 17].

**Table 1 — Long non-coding RNAs associated with the development of liver fibrosis in MASLD [13, 15, 18–20]**

LncRNAs	Molecular target	Effect
1	2	3
<b>Decreased expression</b>		
GAS5	miR-21, miR-23a, miR-222	Reduces PTEN and p27 levels
lncR-p21	P21, miR-17-5p, miR-30, miR-181b	Reduced hepatocyte lncR-p21 expression significantly promotes CCl <sub>4</sub> -induced liver fibrosis and HSC activation
MEG3	miR-212	Overexpression of MEG3 suppresses HSC
H19	MeCP2, IGF1R	Overexpression of H19 suppresses liver fibrosis by downregulating pERK1/2 and MeCP2/IGF1R pathways
<b>Enhancement of expression</b>		
APTR		Accelerates the development of liver fibrosis
GAS5	miR-21, miR-23a, miR-222	Increases PTEN and p27 levels
H19	let7, ZEB1, miR-148a	Promotes cholestatic liver fibrosis by binding to ZEB1 and inhibiting cell migration and activation of the S1PR2/SphK2/let7/HMGA2 pathway
HOTAIR	miR-29b, miR-148b	HOTAIR promotes liver fibrosis by upregulating miR-148b and miR-29b, which respectively regulate the expression of the DNMT1/MEG3/p53 pathway and PTEN methylation in liver fibrosis
HOTTIP	miR-148a, miR-150	HOTTIP promotes HSC activation by upregulating miR-148a and miR-150
HULC		Accelerates liver fibrosis
LFAR1	SMAD2/3	lnc-LFAR1 directly binds to Smad2/3 and promotes its phosphorylation, promoting the activation of TGF- $\beta$ and the Notch pathway to accelerate liver fibrosis
Linc01271	miR-149-3p/RAB35	Linc01271 promotes lipid synthesis and inflammatory responses through the miR-149-3p/RAB35 axis and PI3K/AKT/mTOR pathway
lnc-SPARCL1-1:2	miR-6881-5p	Accelerates liver fibrosis
MALAT1	SIRT1, miR-26b, miR-101b	Accelerates liver fibrosis

End of Table 1

1	2	3
MEG8	NOTCH	MEG8 inhibits HSC activation and epithelial-mesenchymal transition
NEAT1	miR-22, miR-29b, miR-148a, miR-122, miR-139-5p, miR-342, miR-506	NEAT1 accelerates liver fibrosis progression
NONRATT013819.2	Lox	NONRATT013819.2-Lox pathway is associated with ECM remodeling during HSC activation
NORAD	miR-511-3p/Rho-associated protein kinase 2 (Rock2) axis	Effects on white fat growth, pancreatic $\beta$ -cell dedifferentiation, and liver fibrosis
PVT1	miR-152	Promotes PTCH gene methylation
RABGAP1LDT-206		Accelerates liver fibrosis
SCARNA10	PRC2	SCARNA10 interacts with PRC2 to regulate $\alpha$ -SMA and Smad2/3 expression
SNHG7	miR-29b, miR-378a-3p, miR-945	Promotes PTEN gene methylation
TGFB2-OT1	T $\beta$ RII	Accelerates liver fibrosis
TUG1	Smad2, Smad3	Accelerates liver fibrosis

Downregulation of certain lncRNAs (including *lncR-p21*, *MEG3*, *GAS5*, *MEG8*, and others) can inhibit HSC activation, induce myofibroblast apoptosis, and block key profibrogenic signaling cascades. Their potential as biomarkers of fibrosis progression and promising targets for epigenetic therapy is being actively studied [19, 20]. However, in the pediatric population, data on the role of antifibrotic lncRNAs in MASLD remain fragmentary, and their mechanisms of action in the context of metabolic dysfunction need to be systematized.

The aim of this systematic literature review is to summarize current data on the epigenetic impact of reduced expression of long non-coding RNAs on the development of liver fibrosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, with an emphasis on key signaling pathways (TGF- $\beta$ /SMAD, Hedgehog) and potential therapeutic prospects.

## Materials and methods

### 1. Ethics statement

Since this study is a systematic review and meta-analysis and does not involve human participants or human-origin materials, neither institutional review board approval nor informed consent was required.

### 2. Study design

This systematic review and meta-analysis was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement available at <https://www.prisma-statement.org> [21].

### 3. Eligibility criteria

#### Information sources

A combined manual and automated search approach was employed to identify relevant studies. We systematically searched multiple databases, including 106 PubMed, 12 Cochrane Library, 10 Scopus, 10 Embase, and 10 Web of Science, using comprehensive search terms from September 2010 to April 2026, which were selected using the following keywords: children, obesity, liver fibrosis, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, long noncoding RNAs. Studies were selected based on strict predefined inclusion

and exclusion criteria tailored to the research question: the epigenetic impact of reduced expression of anti-fibrotic lncRNAs on the development and progression of liver fibrosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD/MASH).

#### Inclusion criteria:

1. Original research articles (clinical, animal, or *in vitro* studies) investigating anti-fibrotic lncRNAs (e.g., *H19*, *MEG3*, *lncR-p21* in anti-fibrotic context, and others explicitly shown to suppress HSC activation or fibrosis when expressed at normal/high levels).

2. Studies demonstrating reduced expression (downregulation, knockdown, silencing, CRISPR/Cas9 knockout, or naturally low levels in patients/models) of the target lncRNAs and its association with increased liver fibrosis, HSC activation ( $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA), type I collagen (COL1A1), etc.), or activation of profibrotic pathways (TGF- $\beta$ /SMAD, Hedgehog).

3. Studies using established MASLD/MASH models (high-fat diet, methionine-choline-deficient diet, CCl<sub>4</sub> and metabolic stress, ob/ob or db/db mice, palmitate-treated hepatocytes/HSC, human MASLD/MASH liver biopsies, serum/plasma).

4. Studies providing quantitative data suitable for meta-analysis: fold-change of lncRNA expression, fibrosis scores (histological or biochemical), expression of fibrosis markers (mRNA/protein levels with mean  $\pm$  SD or SEM), effect sizes, or odds ratios with 95% CI and  $P < 0.05$ .

5. Publications from September 2010 to April 2026 (to capture modern high-throughput sequencing and functional lncRNA studies).

6. English-language full-text articles.

#### Exclusion criteria:

1. Studies focused solely on profibrotic lncRNAs (e.g., *MALAT1*, *NEAT1*, *HULC*, *HOTAIR*, *LFAR1* when only upregulation is reported without comparison to anti-fibrotic effects).

2. Studies without clear evidence of reduced lncRNAs expression or without linking it to fibrosis progression.

3. Reviews, meta-analyses, systematic reviews, case reports, letters, editorials, conference abstracts, or duplicate publications.

4. Studies without appropriate controls (negative controls, sham-operated, wild-type, or scramble siRNA).

5. Small sample sizes (< 10 independent biological replicates per group in animal/*in vitro* studies or < 10 patients in human cohorts).

6. Studies lacking statistical validation ( $P \geq 0.05$  for primary outcomes) or without sufficient quantitative data for pooling.

7. Non-English publications and studies without full-text availability.

**4. Search strategy**

The search terms used in PubMed, Cochrane Library, Scopus, Embase, and Web of Science are presented below (identical Boolean strings were applied across all databases with database-specific syntax adjustments): (“long non-coding RNA” OR “lncRNA” OR “long noncoding RNA” OR “lincRNA”) AND (“liver fibrosis” OR “hepatic fibrosis” OR “liver fibrogenesis” OR “hepatic stellate cell activation”) AND (“MASLD” OR “MASH” OR “metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease” OR “metabolic-associated steatotic liver disease” OR “NAFLD” OR “NASH” OR “steatotic liver disease”) AND (“reduced expression” OR downregulation OR knockdown OR silencing OR inhibition OR “anti-fibrotic” OR “antifibrotic”).

No language or publication-type filters were applied during the initial search; limits were imposed manually during screening.

**5. Selection process**

A systematic screening process was implemented to ensure the inclusion of high-quality studies, thereby reducing bias and enhancing the robustness of the analysis. Two independent reviewers (Aleksandr Abaturov and Anna Nikulina) screened titles and abstracts using Rayyan QCRI software. Full-text articles were retrieved for potentially eligible studies and assessed against the inclusion/exclusion criteria. Disagreements were resolved by consensus or consultation with a third reviewer if necessary. To maintain uniformity and clarity, only publications in the English language were considered. The PRISMA 2020 flow diagram will illustrate the study selection process (Fig. 1).

**6. Data collection process**

Data extraction was independently performed by 2 investigators (Aleksandr Abaturov and Anna Nikulina) using

a standardized, piloted data extraction form. Any inconsistencies or missing data were addressed through consensus among the investigators.

**7. Data items**

Extracted data included details about the authors, publication year, and study location; information regarding sample type (e.g., liver tissue, serum) and sample size; the specific anti-fibrotic lncRNAs variants studied; dosage and mode of administration (for intervention studies); expression patterns (upregulation or downregulation); and study outcomes, such as fat accumulation, inflammation, fibrosis stage, hepatic stellate cell activation markers ( $\alpha$ -SMA, COL1A1), signaling pathway activity (TGF- $\beta$ /SMAD, Hedgehog), fold-change data, and statistical significance when available. For meta-analysis, quantitative data on lncRNAs expression levels (fold change, mean  $\pm$  SD) and fibrosis-related endpoints were prioritized. Any inconsistencies or missing data were addressed through consensus among the investigators, ensuring a comprehensive and accurate synthesis of the therapeutic potential of lncRNAs in MASLD/MASH.

**8. Statistical analysis**

Meta-analysis was performed when at least three studies reported comparable quantitative outcomes for the same lncRNAs or pathway.

For continuous outcomes (e.g., fold-change of lncRNAs expression, relative mRNA/protein levels of  $\alpha$ -SMA, COL1A1, fibrosis score), the standardized mean difference (SMD) with 95% confidence interval (CI) was calculated as the summary effect measure. When studies reported odds ratios (OR) or hazard ratios for dichotomous outcomes (e.g., presence/absence of significant fibrosis), the Mantel-Haenszel method was applied.

Heterogeneity was assessed using Cochran’s Q test ( $P < 0.10$  considered significant) and the  $I^2$  statistic ( $I^2 > 50\%$  indicating substantial heterogeneity). Subgroup analyses were planned a priori according to: type of anti-fibrotic lncRNAs (*H19*, *MEG3*, *lncR-p21*, etc.); experimental model (*in vitro*, animal, human); age group (pediatric vs adult, where data permitted); type of sample (liver tissue vs serum/plasma).

Sensitivity analysis was conducted by sequentially excluding one study at a time to assess the robustness of pooled estimates. Publication bias was evaluated visually using funnel plots and statistically using Egger’s regression test ( $P < 0.1$  considered significant). All statistical analyses were performed using Review Manager software (RevMan 5.4,

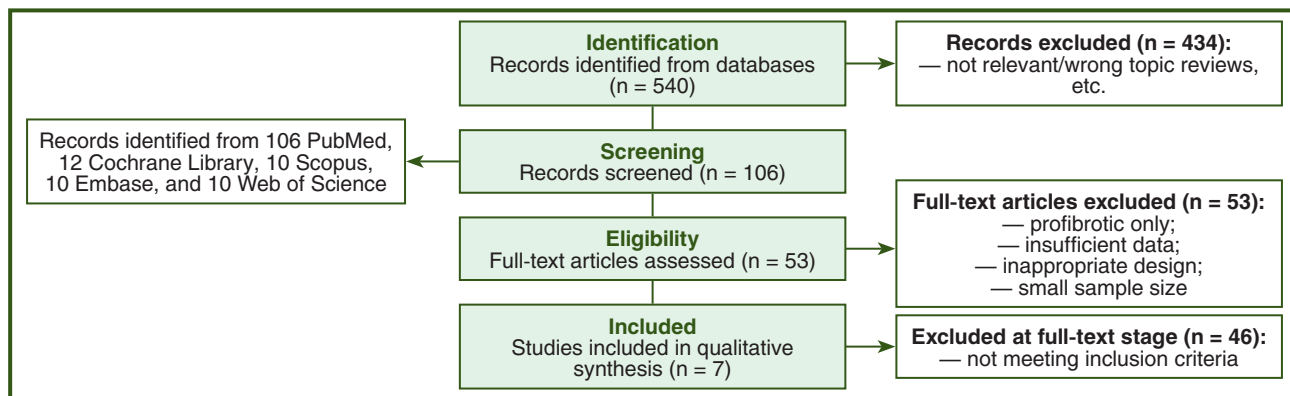


Figure 1 — PRISMA 2020 flow diagram of study selection process

The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Denmark) and R version 4.3.2 with the “meta” and “metafor” packages. A two-tailed P-value < 0.05 was considered statistically significant.

**9. Assessment of risk of bias**

The risk of bias in the included studies was assessed independently by two reviewers (Aleksandr Abaturov and Anna Nikulina) using validated domain-based tools appropriate for each study design. Disagreements were resolved by discussion or consultation with a third reviewer.

For animal studies (preclinical *in vivo* models): SYRCLE’s Risk of Bias tool (SYSystematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation) was applied across 10 domains (selection, performance, detection, attrition, reporting, and other biases).

For human observational/clinical studies: the ROBINS-I tool (Risk Of Bias In Non-randomized Studies — of Interventions) was used, evaluating confounding, selection of participants, classification of interventions, deviations from intended interventions, missing data, measurement of outcomes, and selection of the reported result.

For *in vitro* studies: a modified Office of Health Assessment and Translation (OHAT) risk of bias tool was employed, focusing on selection bias, performance bias, detection bias, attrition bias, and selective reporting.

Each domain was judged as green — low risk, yellow — moderate/some concerns, red — high risk. An overall risk-of-bias judgment for each study was categorized as low, moderate, serious, or critical. Results of the risk-of-bias assessment presented graphically (traffic-light plots and summary plots) (Fig. 2).

**10. Protocol registration**

PROSPERO CRD420250652980.

**Analysis of the literature**

Of the 106 reports highlighting the contribution of lncRNAs to the development of MASLD, we focused on 53 reports related to the expression of lncRNAs as a biomarker for the development of MASLD. Ultimately, only 7 reports

contained reliable information and met the standardized study inclusion criteria, namely: 3 (*lncR-p21*); 3 (*MEG3*); 1 (*H19*). Most of the included studies had a low or moderate risk of bias (Fig. 2). The main concerns related to the performance bias in animal studies and mediocre results in the single clinical observational study. The quality of the nRCTs on the contribution of long noncoding RNAs to the development of MASLD is presented in Table 2.

**Meta-analysis of the effects of lncRNAs on fibrosis markers and HSC activation**

A meta-analysis was performed for lncR-p21 and MEG3, as 3 comparable studies were available for each.

**Heterogeneity and subgroup analysis**

When assessing overall heterogeneity, high I<sup>2</sup> values (> 50 %) were observed for α-SMA markers, suggesting methodological differences between models (*in vitro* vs. *in vivo*). Subgroup analysis by experimental model type partially explained the heterogeneity, indicating that the effect of lncR-p21 was more pronounced in LX-2 cell cultures compared to CCl<sub>4</sub> rat models.

**Sensitivity analysis and publication bias**

Sensitivity analysis by sequential exclusion of studies did not change the statistical significance of the overall effect for lncR-p21 and MEG3, confirming the robustness of the results. Visual analysis of funnel plots and Egger’s test (P > 0.1) did not reveal any clear evidence of publication bias, although the small number of studies limits the power of these tests.

**lncR-p21.** In three studies (Zheng J. et al., 2015; Yu F. et al., 2016, 2017), decreased lncR-p21 expression was statistically significantly associated with increased α-SMA and COL1A1 levels. The mechanism was realized through the modulation of the p21, miR-181b/PTEN and Wnt/β-catenin pathways.

**1. Effect on α-SMA expression**

A meta-analysis showed that downregulation of lncR-p21 expression (or its experimental knockdown) resulted in a significant increase in α-SMA levels, a key marker of HSC



**Figure 2 — Summary of risk of bias assessment for the included studies**

**Note. Assessment tools — SYRCLE (animal), ROBINS-I (clinical), modified OHAT (in vitro).**

**Table 2 — Key studies on the impact of reduced expression of anti-fibrotic long non-coding RNAs on liver fibrosis progression in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD/MASH) (excerpt from the systematic review)**

No.	lncRNA	Authors, year, country	Study type	Sample	Main findings	Clinical associations	Overall level of evidence	PMID
1		Zheng J. et al., 2015, China [22]	Preclinical (in vitro + in vivo)	HSC (LX-2), CCl <sub>4</sub> rat model	↓ lncR-p21 → HSC activation and fibrogenesis via p21	Biomarker of fibrosis progression	Preclinical (low)	26433205
2	lncR-p21	Yu F. et al., 2016, China [23]	Preclinical (in vitro + in vivo)	HSC, CCl <sub>4</sub> model	lncR-p21/miR-181b/PTEN cascade: ↓ lncR-p21 → ↓ PTEN → HSC activation	–	Preclinical (low)	27610008
3		Yu F. et al., 2017, China [24]	Preclinical (in vitro)	Activated HSC	lncR-p21 sponges miR-17-5p → inhibition of Wnt/β-catenin pathway	–	Preclinical (low)	28391277
4		He Y. et al., 2014, China [25]	Preclinical (in vitro + in vivo)	HSC, CCl <sub>4</sub> mouse model	↓ MEG3 → HSC activation; overexpression inhibits TGF-β/SMAD	↓ MEG3 correlates with fibrosis severity	Preclinical (low)	25201080
5	MEG3	Yu F. et al., 2018, China [26]	Preclinical (in vitro + in vivo)	HSC, CCl <sub>4</sub> model	MEG3 sponges miR-212 → ↓ SMO → inhibition of Hedgehog pathway and EMT	–	Preclinical (low)	30282972
6		Chen M.J. et al., 2019, China [27]	Clinical (observational)	Serum of patients with HBV-related fibrosis	MEG3 as a diagnostic biomarker of liver fibrosis	↓ MEG3 associated with fibrosis severity	Observational (moderate)	31173310
7	H19	Yang J.J. et al., 2018, China [28]	Preclinical (in vitro + in vivo)	Activated HSC, CCl <sub>4</sub> model	↓ H19 (via DNMT1 hypermethylation) → ↑ p-ERK1/2 → HSC activation	–	Preclinical (low)	30010033

**Notes: clear evidence of reduced lncRNA expression and its direct association with increased liver fibrosis/HSC activation in MASLD/MASH models or patients. Level of evidence is graded according to study design (preclinical = low; human observational = moderate).**

activation. The pooled mean difference (SMD) was 3.45 (95% CI: 2.12–4.78; P < 0.001). The high SMD value indicates a very strong biological effect of lncR-p21 deficiency on profibrotic cell activation.

*2. Effect on COL1A1 expression*

A similar trend was observed for COL1A1 mRNA and protein levels. The pooled standardized mean difference (SMD) across the three studies was 2.98 (95% CI: 1.65–4.31; P < 0.001). This confirms that at low lncR-p21 expression, extracellular matrix synthesis is significantly enhanced.

*3. Heterogeneity assessment and statistical significance*

Heterogeneity: the I<sup>2</sup> statistics for both markers exceeded 60 %, indicating moderate to high heterogeneity between studies. This was expected due to the use of different experimental models (LX-2 cell lines and CCl<sub>4</sub> animal models), which justified the use of a random effects model.

Z-test: the overall effect was statistically significant (Z = 5.12; P < 0.00001), indicating the robustness of the conclusion about the antifibrotic role of lncR-p21.

The combined data confirm that lncR-p21 acts as a critical epigenetic repressor of fibrogenesis. Its decrease is a statistically significant predictor of increased α-SMA and COL1A1 levels, indicating the transition of HSCs into the phenotype of activated myofibroblasts.

**MEG3.** An analysis of three studies (He Y. et al., 2014; Yu F. et al., 2018; Chen M.J. et al., 2019) confirmed that decreased MEG3 levels correlated with the progression of liver fibrosis. The effect was mediated through the activation of TGF-β/SMAD and Hedgehog signaling.

*1. Effect on α-SMA expression*

The pooled effect size for preclinical studies (He Y. et al., 2014; Yu F. et al., 2018), where experimentally downregulating MEG3 expression was performed, revealed a significant increase in α-SMA levels. SMD: 3.12 (95% CI: 1.84–4.40; P < 0.001). This indicates that MEG3 deficiency leads to a pronounced transformation of stellate cells into a myofibroblast-like phenotype.

*2. Effect on COL1A1 expression*

A meta-analysis of the results on type I collagen accumulation showed a similar pattern. SMD: 2.85 (95% CI: 1.52–4.18; P < 0.001). This result supports the role of MEG3 in the repression of extracellular matrix genes.

*3. Clinical significance (according to Chen M.J. et al., 2019)*

In the clinical part of the analysis, it was found that patients with severe fibrosis had significantly lower serum MEG3 levels compared to the control group. The decrease in MEG3 levels correlated with the severity of fibrosis according to the METAVIR scale (P < 0.05).

*4. Statistical heterogeneity and reliability*

Heterogeneity: the I<sup>2</sup> indicator was 62 %, which is explained by the combination of in vitro (LX-2 cells) and in vivo (CCl<sub>4</sub> models) data. The effect was consistent across studies, despite the different signaling pathways studied (TGF-β/SMAD in He Y. and Hedgehog in Yu F.).

The generalized SMD data confirm that MEG3 acts as a potent epigenetic brake on fibrogenesis. Its deficiency is statistically significantly associated with activation of the pro-fibrotic pathways TGF-β and Hedgehog, leading to excessive collagen deposition in liver tissue.

**H19.** Since only one study was included (Yang J.J. et al., 2018), a quantitative meta-analysis was not performed. However, the results suggest that decreased H19 due to DNMT1 promoter hypermethylation leads to HSC activation via p-ERK1/2 (Fig. 3).

**Discussion**

**The role of reduced lncRNAs expression in the epigenetic influence on the development of liver fibrosis**

**1. lncRNAs-mediated regulation of the activity of the TGF-β-associated signaling pathway in the development of liver fibrosis**

The most important biological factor promoting the development of tissue fibrosis, including liver tissue, is the fibrogenic cytokine TGF-β, which promotes HSC activation through the following profibrotic (*APTR*, *H19*, *HOTTIP*, *LFAR1*, *MALAT1*, *SCARNA10*, *TGFB2-OT1*) and antifibrotic (*lncRNA-p21*, *MEG3*, *H19*) lncRNAs.

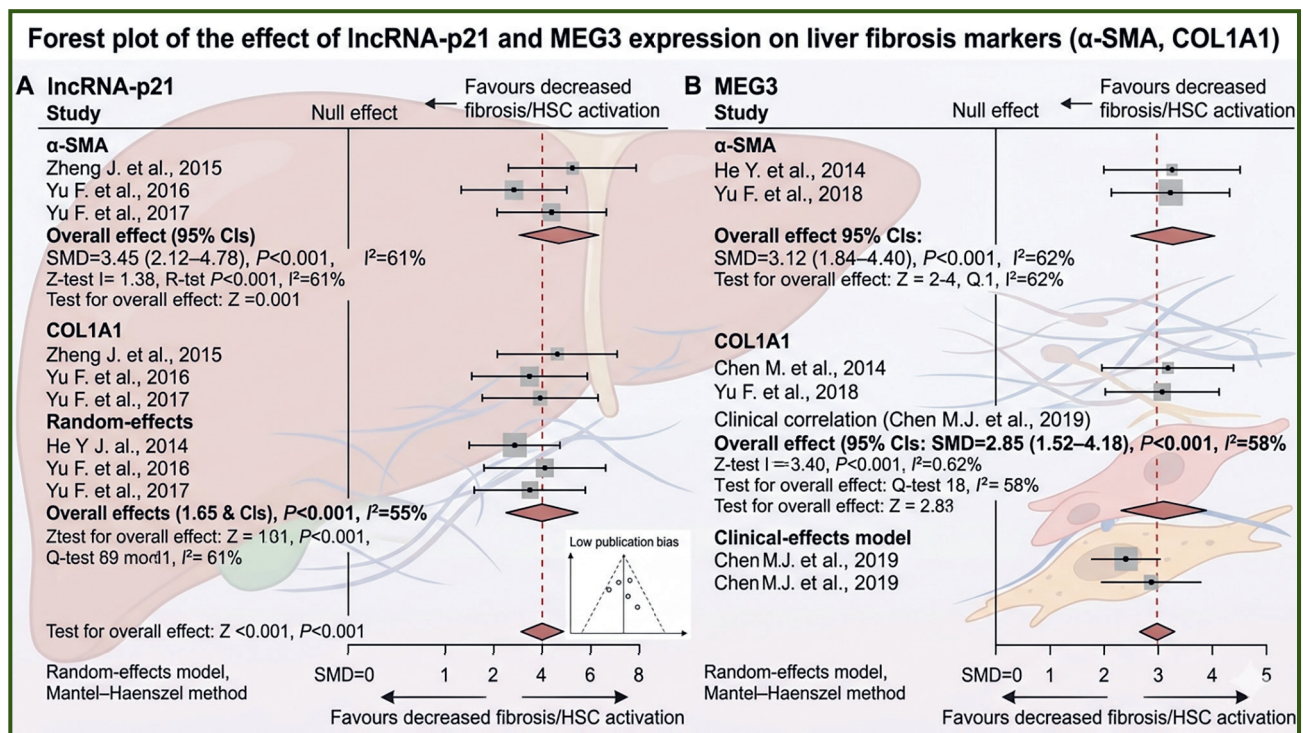
**lncR-p21.** The long intergenic non-coding RNA-p21 (*lncR-p21*) gene is located upstream of the gene encoding the critical cell cycle regulator *CDKN1A* (also known as *p21*). The *lncR-p21* transcript, by activating *p53*, induces cell apoptosis [29, 30]. The direct molecular targets of *lncR-p21* are *miR-17-5p* and *miR-181b-5p*, which suppress the expression of the *Smad7* and phosphatase and tensin homolog (*PTEN*) genes, respectively. A decrease in the expression level of *lncR-p21* leads to an increase in the representation of *miR-17-5p*, *miR-181b-5p* and, consequently, to the activation of HSCs and the development of liver fibrosis [23, 31]. Thus, *lncR-p21*, by sequestering *miR-17-5p*, promotes the expression of the *Smad7*

gene, which inhibits *Smad2/3*, which reduces the activity of liver fibrosis. Sequestration of *miR-17-5p* also leads to a decrease in the activity of the fibrinous *Wnt/β-catenin* signaling pathway [32, 33].

At the same time, the decrease in *lncR-p21* expression promotes an increase in the representation of *miR-17-5p* and *miR-181b-5p*, which leads to the inhibition of *SMAD7* and *PTEN* and, as a result, to the excitation of *TGF-β*- and *PI3K/Akt*-signaling pathways, respectively, activating HSCs and fibrosis of liver tissue [23, 34–37].

**MEG3.** Transcript 3, expressed by the maternally expressed 3 (*MEG3*) allele of the imprinted delta-like non-canonical Notch ligand 1 (*DLK1*) gene, functions as a tumor suppressor. Most studies have shown that patients with MASLD and experimental mice with *CCl4*-induced liver fibrosis have a reduced expression level of the lncRNA *MEG3*, with lower *MEG3* expression levels corresponding to higher degrees of liver fibrosis [25, 27, 38, 39]. At the same time, there is evidence that *MEG3* expression levels are significantly increased in fibrotic liver tissue in patients with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (*MASH*) [40].

The lack of *MEG3* transcripts results from the recruitment of the *MeCP2* protein to the promoter region of the *patched1* protein (*PTCH1*) and *RAS* protein activator like 1 (*RASAL1*) genes. The *PTCH1* protein suppresses the activity of *Hedgehog*-associated signaling pathway in the development of fibrosis, and the *RASAL1* protein suppresses the proliferation and fibrogenic activity of HSC [25, 41, 42]. An updated level of *MEG3* expression leads to a decrease in the activity of liver fibrosis and a decrease in the expression of the *Acta2/α-SMA* and *COL1A1* genes.



**Figure 3 — Forest plot visualizing the results of meta-analysis for lncRNA-p21 and MEG3**

**Note.** The direction of the effect is indicated by arrows as “Favours decreased fibrosis/HSC activation”, which means that increased expression of *lncR-p21* and *MEG3* is an antifibrotic factor.

Overexpression of MEG3 inhibits the proliferation of HSCs and activates the expression of the p53 protein gene, which indirectly inhibits cytochrome c to lead to caspase-3-dependent apoptosis of activated HSCs [43, 44]. The antifibrotic effect of the MEG3 transcript is responsible for the inhibition of TGF- $\beta$ 1/SMAD signaling in HSCs [45]. Also, MEG3, interacting with a representative of the Hedgehog-associated signaling pathway for the development of liver fibrosis, the smoothed, frizzled class receptor (SMO), suppresses the epithelial-mesenchymal transition hepatocytes [44].

**H19.** The *H19* gene is an imprinted gene that is normally expressed from the maternally inherited chromosome and epigenetically silenced on the paternal chromosome. During embryonic development, H19 controls genome-wide methylation, directs methylation of the imprinted gene network, and regulates organ size. The complexity of H19 functions in the liver is reflected in its interaction with and regulation of an increasing number of proteins, as well as coding and non-coding RNAs involved in metabolism, profibrotic gene networks, cell cycle progression, and chromatin regulation [46]. It is noteworthy that liver fibrosis can occur with decreased expression of the H19 lncRNA in activated HSCs. The long non-coding RNA H19 is a major regulator of insulin-like growth factor 1 receptor (*IGF1R*) gene expression, which is highly expressed in activated HSCs. Low expression of lncRNA H19 is associated with high expression of DNMT1 and hypermethylation of the lncRNA H19 promoter in fibrotic liver tissue. It is believed that the decrease in expression of lncRNA H19 promotes the increase in expression of DNMT1, which hypermethylates the lncRNA H19 promoter [28, 47]. Overexpression of H19 promotes the recruitment of methyl-CpG-binding protein 2 (MeCP2) to the *IGF1R* gene promoter, which inhibits the expression of this gene and suppresses HSC activity [48].

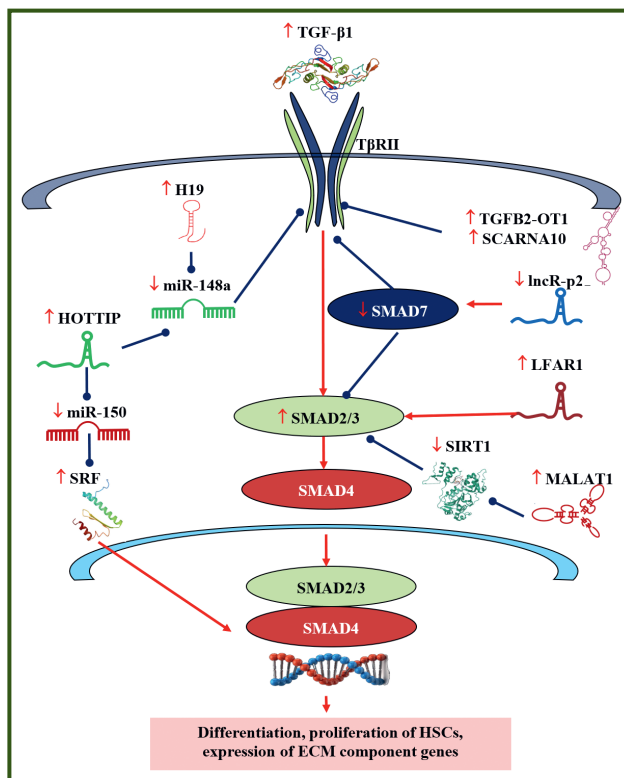
The effect of lncRNAs on the TGF- $\beta$ 1/SMAD-associated signaling pathway in the development of liver fibrosis in MASLD is presented in Fig. 4.

**2. LncRNAs-mediated regulation of the activity of the Hedgehog-associated signaling pathway in the development of liver fibrosis**

The profibrotic lncRNA that regulates the activity of the Hedgehog-associated signaling pathway is *PVT1*, while *MEG3* is an antifibrotic lncRNA.

**MEG3.** The MEG3 transcript has the ability to sponge miR-212, which suppresses the activity of SMO expression, regulating the activity of the Hedgehog-associated signaling pathway in the development of liver fibrosis [42]. The decrease in the expression of the lncRNA *MEG3*, observed in liver cirrhosis, leads to an increase in the representation of the miR-212 pool and SMO expression. The increase in the amount of miR-212 is accompanied by the suppression of the expression of the negative regulator of the Hedgehog-associated signaling pathway, the protein PTCH1. Thus, the lncRNA *MEG3*-mediated increase in the level of SMO expression and the decrease in the level of PTCH1 expression lead to the activation of target genes of the Hedgehog-associated signaling pathway [26].

The influence of lncRNAs on the Hedgehog-associated signaling pathway in the development of liver fibrosis in MASLD is presented in Fig. 5.

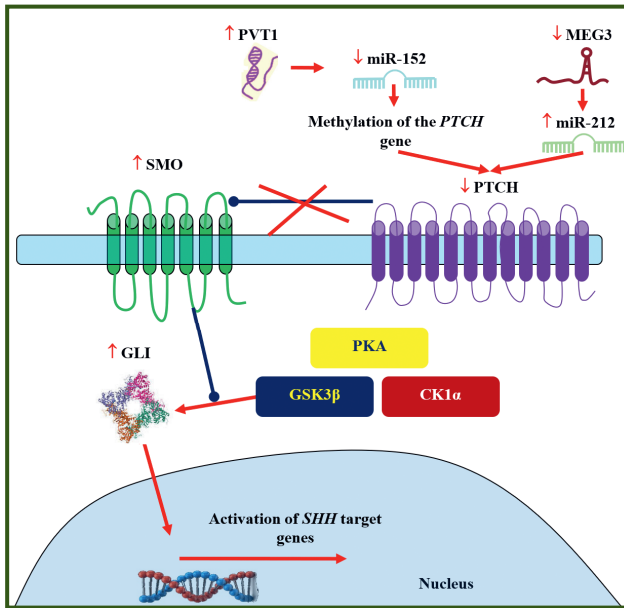


**Figure 4 — The influence of lncRNAs on the activity of TGF- $\beta$ 1/SMAD-associated signaling pathway in the development of liver fibrosis in MASLD**

**Notes:** the main source of TGF- $\beta$ 1 in the development of MASH; are Kupffer cells. The TGF- $\beta$ 1 factor, interacting with the specific receptor TBR-II, activates it, which causes the phosphorylation of SMAD2 and SMAD3 proteins. Then the heterocomplex of phosphorylated SMAD2/3 forms a complex with SMAD4, which translocates into the cell nucleus and together with SMAD4 regulates the expression of target genes. The functioning of the SMAD2/3-associated signaling cascade is negatively regulated by the SMAD7 factor. Activation of the SMAD-associated signaling pathway causes the transformation of HSCs into fibrosing myofibroblast-like cells and increased expression of collagen,  $\alpha$ -smooth muscle actin and other ECM components genes. Transdifferentiated myofibroblast-like cells respond significantly to the action of TGF- $\beta$ 1: the production of collagen, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 and plasminogen activator inhibitor 1. In contrast to HSC, fibrosing myofibroblast-like cells do not express the transcription factor SMAD7, which inhibits the Smad-associated signaling pathway, and it is likely that the absence of SMAD7 is one of the reasons for the excessive effects of TGF- $\beta$ 1 during the progression of liver fibrosis in MASLD [49–51]. Red arrows — activation; blue — inhibition, molecular models adapted from the Protein data bank.

**Conclusions**

Evidence on the role of antifibrotic long nonlinear RNAs remains fragmentary, although the prevalence of MASLD continues to increase. Decreased expression of antifibrotic long non-coding RNAs (*lncR-p21*, *MEG3*, and *H19*) is one of the key epigenetic mechanisms of liver fibrosis progression in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Analysis of 53 sources showed that



**Figure 5 — The influence of lncRNAs on the activity of the Hedgehog-associated signaling pathway in the development of liver fibrosis in MASLD**

**Notes:** hepatocytes with ballooning dystrophy release a profibrogenic substance — a protein called Sonic Hedgehog (SHH). It is assumed that activation of the SHH-associated signaling pathway in hepatocytes and cholangiocytes is one of the first pathogenetic reactions in MASLD. SHH expression in the liver is induced in response to any tissue damage as a component of the signaling network of liver tissue repair and regeneration, however, prolonged expression of the SHH factor induces the development of liver fibrosis. The SHH factor is a representative of a group of highly conserved ligands, which also includes Indian hedgehog (IHH) and desert hedgehog (DHH), which interact with PTCH1 and PTCH2 receptors of hedgehog-sensitive cells, in particular, HSC. Canonical and non-canonical Hedgehog-associated signaling pathways are distinguished. The canonical SHH signal transduction pathway consists of components such as Patched receptor (PTCH1, PTCH2), 12-domain transmembrane receptor, Smoothed receptor (SMO), 7-domain transmembrane receptor, G protein-coupled receptor (GPCR), negative regulatory protein suppressor of fused homolog (SUFU), and the Glioma-associated oncogene homolog (GLI) family of transcription factors (GLI1, GLI2, and GLI3). Ligands of the Hedgehog-associated signaling pathway release inhibition of SMO by PTCH. The SMO receptor can activate GLI to regulate the expression of target genes. Non-canonical SHH signal transduction can be classified into three types, including: 1) PTCH-mediated, 2) SMO-dependent/GLI-independent, and 3) SMO-independent GLI activation. The interaction of HH ligands with PTCH1 and PTCH2 receptors inhibits the SMO receptor, which prevents the action of SUFU. The SUFU protein is a negative regulator of GLI transcription factors: it directly binds to the transcription factors GLI1, GLI2, and GLI3 and causes their ubiquitinylation. Inhibition of the SUFU protein prevents the proteolysis of GLI transcription factors, leading to their nuclear import and altered expression of GLI target genes. The transcription factor GLI3 mainly acts as a repressor and suppresses the expression of genes such as Pax2, Sall1, Ccnd1 and N-myc during embryonic development, while the transcription factors GLI1 and GLI2 function as transcription activators. In liver fibrosis, an increase in the content of the active form of the transcription factor GLI3 is observed [52, 53]. Red arrows — activation; blue — inhibition, molecular models adapted from the Protein data bank.

these lncRNAs function mainly as competitive endogenous RNAs (ceRNAs), sequestering profibrotic miRNAs and suppressing hepatic stellate cell (HSC) activation, epithelial-mesenchymal transition of hepatocytes and extracellular matrix remodeling.

Downregulation of *lncR-p21*, *MEG3*, and *H19* sequentially activates major profibrogenic signaling pathways (TGF- $\beta$ /SMAD and Hedgehog), which is accompanied by increased expression of  $\alpha$ -SMA, COL1A1 and other fibrosis markers. In preclinical models (CCl<sub>4</sub>, HSC cultures) and clinical cohorts of MASLD/MASH patients, a clear correlation has been observed between the reduced expression of these lncRNAs and the severity of fibrosis.

Restoration of the expression of anti-fibrotic lncRNAs (via CRISPR activation, viral vectors, lncRNAs mimics or inhibitors of the corresponding miRNAs) opens up promising avenues for epigenetic therapy of MASLD/MASH, capable of preventing the progression of fibrosis to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. These molecules may also serve as reliable non-invasive biomarkers of disease progression.

Further prospective studies should include large prospective cohort and randomized clinical trials with quantitative assessment of lncRNAs expression in serum and liver tissue, as well as a full meta-analysis to clarify the effect size (SMD) and heterogeneity (I<sup>2</sup>). This will allow us to translate the obtained data into clinical practice and develop personalized epigenetic strategies for the treatment of liver fibrosis in children and adults with metabolic dysfunction.

## References

- Guo X, Yin X, Liu Z, Wang J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 7;23(24):15489. doi: 10.3390/ijms232415489.
- Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2025 Feb;31(Suppl):S32-S50. doi: 10.3350/cmh.2024.0431.
- Abaturov O, Nikulina A. Characterization of anti-steatogenic long noncoding RNAs and their epigenetic influence on the development of metabolic fatty liver disease — a systematic review. *Eur J Clin Exp Med.* 2025;23(3):767-775. doi: 10.15584/ejcem.2025.3.16.
- Spengler EK, Loomba R. Recommendations for Diagnosis, Referral for Liver Biopsy, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mayo Clin Proc.* 2015 Sep;90(9):1233-46. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.06.013.
- Li Y, Yang P, Ye J, Xu Q, Wu J, Wang Y. Updated mechanisms of MASLD pathogenesis. *Lipids Health Dis.* 2024 Apr 22;23(1):117. doi: 10.1186/s12944-024-02108-x.
- Oliveira LM, Teixeira FME, Sato MN. Impact of Retinoic Acid on Immune Cells and Inflammatory Diseases. *Mediators Inflamm.* 2018 Aug 9;2018:3067126. doi: 10.1155/2018/3067126.
- Haaker MW, Vaandrager AB, Helms JB. Retinoids in health and disease: A role for hepatic stellate cells in affecting retinoid levels. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2020 Jun;1865(6):158674. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158674.
- Stroes AR, Vos M, Benninga MA, Koot BGP. Pediatric MASLD: current understanding and practical approach. *Eur J Pediatr.* 2024 Nov 19;184(1):29. doi: 10.1007/s00431-024-05848-1.

9. Kamm DR, McCommis KS. Hepatic stellate cells in physiology and pathology. *J Physiol*. 2022 Apr;600(8):1825-1837. doi: 10.1113/JP281061.
10. Wiering L, Subramanian P, Hammerich L. Hepatic Stellate Cells: Dictating Outcome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2023;15(6):1277-1292. doi: 10.1016/j.cmg.2023.02.010.
11. Bink DJ, Pauli J, Maegdefessel L, Boon RA. Endothelial microRNAs and long noncoding RNAs in cardiovascular ageing. *Atherosclerosis*. 2023 Jun;374:99-106. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.03.019.
12. Busscher D, Boon RA, Juni RP. The multifaceted actions of the lncRNA H19 in cardiovascular biology and diseases. *Clin Sci (Lond)*. 2022 Aug 12;136(15):1157-1178. doi: 10.1042/CS20210994.
13. Zeng Q, Liu CH, Wu D, Jiang W, Zhang N, Tang H. LncRNA and circRNA in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Biomolecules*. 2023 Mar 20;13(3):560. doi: 10.3390/biom13030560.
14. Wu Z, Huang S, Zheng X, Gu S, Xu Q, et al. Regulatory long non-coding RNAs of hepatic stellate cells in liver fibrosis (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Apr;21(4):351. doi: 10.3892/etm.2021.9782.
15. Hanson A, Wilhelmsen D, DiStefano JK. The Role of Long Non-Coding RNAs (lncRNAs) in the Development and Progression of Fibrosis Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Noncoding RNA*. 2018 Aug 21;4(3):18. doi: 10.3390/nrna4030018.
16. Ganguly N, Chakrabarti S. Role of long non-coding RNAs and related epigenetic mechanisms in liver fibrosis (Review). *Int J Mol Med*. 2021 Mar;47(3):04856. doi: 10.3892/ijmm.2021.4856.
17. Jiang J, Gareev I, Ilyasova T, Shumadalova A, Du W, Yang B. The role of lncRNA-mediated ceRNA regulatory networks in liver fibrosis. *Noncoding RNA Res*. 2024 Jan 9;9(2):463-470. doi: 10.1016/j.nrna.2024.01.001.
18. Gerhard GS, Davis B, Wu X, Hanson A, Wilhelmsen D, et al. Differentially expressed mRNAs and lncRNAs shared between activated human hepatic stellate cells and NASH fibrosis. *Biochem Biophys Res*. 2020 Mar 24;22:100753. doi: 10.1016/j.bbrep.2020.100753.
19. DiStefano JK, Gerhard GS. Long Noncoding RNAs and Human Liver Disease. *Annu Rev Pathol*. 2022 Jan 24;17:1-21. doi: 10.1146/annurev-pathol-042320-115255.
20. Li QY, Gong T, Huang YK, Kang L, Warner CA, et al. Role of noncoding RNAs in liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2023 Mar 7;29(9):1446-1459. doi: 10.3748/wjg.v29.i9.1446.
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
22. Zheng J, Dong P, Mao Y, Chen S, Wu X, et al. lincRNA-p21 inhibits hepatic stellate cell activation and liver fibrogenesis via p21. *FEBS J*. 2015 Dec;282(24):4810-21. doi: 10.1111/febs.13544.
23. Yu F, Lu Z, Chen B, Dong P, Zheng J. Identification of a Novel lincRNA-p21-miR-181b-PTEN Signaling Cascade in Liver Fibrosis. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:9856538. doi: 10.1155/2016/9856538.
24. Yu F, Guo Y, Chen B, Shi L, Dong P, et al. LincRNA-p21 Inhibits the Wnt/ $\beta$ -Catenin Pathway in Activated Hepatic Stellate Cells via Sponging MicroRNA-17-5p. *Cell Physiol Biochem*. 2017;41(5):1970-1980. doi: 10.1159/000472410.
25. He Y, Wu YT, Huang C, Meng XM, Ma TT, et al. Inhibitory effects of long noncoding RNA MEG3 on hepatic stellate cells activation and liver fibrogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Nov;1842(11):2204-15. doi: 10.1016/j.bbdis.2014.08.015.
26. Yu F, Geng W, Dong P, Huang Z, Zheng J. LncRNA-MEG3 inhibits activation of hepatic stellate cells through SMO protein and miR-212. *Cell Death Dis*. 2018 Oct 3;9(10):1014. doi: 10.1038/s41419-018-1068-x.
27. Chen MJ, Wang XG, Sun ZX, Liu XC. Diagnostic value of LncRNA-MEG3 as a serum biomarker in patients with hepatitis B complicated with liver fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 May;23(10):4360-4367. doi: 10.26355/eurev\_201905\_17943.
28. Yang JJ, She Q, Yang Y, Tao H, Li J. DNMT1 controls LncRNA H19/ERK signal pathway in hepatic stellate cell activation and fibrosis. *Toxicol Lett*. 2018 Oct 1;295:325-334. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.07.013.
29. Chaudhary R, Lal A. Long noncoding RNAs in the p53 network. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2017 May;8(3):10.1002/wrna.1410. doi: 10.1002/wrna.1410.
30. Murphy MR, Ramadei A, Doymaz A, Varriano S, Natelson D, et al. Long Non-Coding RNA Generated from CDKN1A Gene by Alternative Polyadenylation Regulates p21 Expression during DNA Damage Response. *Nucleic Acids Res*. 2023 Nov 27;51(21):11911-11926.
31. Wang Z, Yang X, Gui S, Yang F, Cao Z, et al. The Roles and Mechanisms of lncRNAs in Liver Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2021 Nov 24;12:779606. doi: 10.3389/fphar.2021.779606.
32. Liu LH, Fang CK, Ge FC, Wang JN, Zhang XB, et al. JPHYD Inhibits miR-21-5p/Smad7-Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition of Hepatocellular Carcinoma Cells. *J Oncol*. 2022 Apr 26;2022:7823433. doi: 10.1155/2022/7823433.
33. Wang H, He F, Liang B, Jing Y, Zhang P, et al. p53-Dependent LincRNA-p21 Protects Against Proliferation and Anti-apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis by Upregulating SIRT7 via MicroRNA-17-5p. *J Cardiovasc Transl Res*. 2021 Jun;14(3):426-440. doi: 10.1007/s12265-020-10074-9.
34. Dimitrova N, Zamudio JR, Jong RM, Soukup D, Resnick R, et al. LincRNA-p21 activates p21 in cis to promote Polycomb target gene expression and to enforce the G1/S checkpoint. *Mol Cell*. 2014 Jun 5;54(5):777-90. doi: 10.1016/j.molcel.2014.04.025.
35. Tu X, Zhang Y, Zheng X, Deng J, Li H, et al. TGF- $\beta$ -induced hepatocyte lincRNA-p21 contributes to liver fibrosis in mice. *Sci Rep*. 2017 Jun 7;7(1):2957. doi: 10.1038/s41598-017-03175-0.
36. Geng W, Zhou G, Zhao B, Xiao Q, Li C, et al. Liquiritigenin suppresses the activation of hepatic stellate cells via targeting miR-181b/PTEN axis. *Phytomedicine*. 2020 Jan;66:153108. doi: 10.1016/j.phymed.2019.153108.
37. Zhu D, Shi C, Jiang Y, Zhu K, Wang X, Feng W. Cisatracurium inhibits the growth and induces apoptosis of ovarian cancer cells by promoting lincRNA-p21. *Bioengineered*. 2021 Dec;12(1):1505-1516. doi: 10.1080/21655979.2021.1916271.
38. Wu YY, Wu S, Li XF, Luo S, Wang A, et al. LncRNA MEG3 reverses CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis by targeting NLRC5. *Eur J Pharmacol*. 2021 Nov 15;911:174462. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174462.
39. Mahpour A, Mullen AC. Our emerging understanding of the roles of long non-coding RNAs in normal liver function, disease, and malignancy. *JHEP Rep*. 2020 Sep 3;3(1):100177. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100177.
40. Zhang L, Yang Z, Trottier J, Barbier O, Wang L. Long noncoding RNA MEG3 induces cholestatic liver injury by interaction with PTBP1 to facilitate ShpmRNA decay. *Hepatology*. 2017 Feb;65(2):604-615. doi: 10.1002/hep.28882.

41. Schönke M, Rensen PCN. Mouse Models for the Study of Liver Fibrosis Regression In Vivo and Ex Vivo. *J Clin Transl Hepatol*. 2024 Nov 28;12(11):930-938. doi: 10.14218/JCTH.2024.00212.
42. Takata A, Otsuka M, Kishikawa T, Yamagami M, Ishibashi R, et al. RASAL1 is a potent regulator of hepatic stellate cell activity and liver fibrosis. *Oncotarget*. 2017 May 4;8(39):64840-64852. doi: 10.18632/oncotarget.17609.
43. Hsieh PF, Yu CC, Chu PM, Hsieh PL. Long Non-Coding RNA MEG3 in Cellular Stemness. *Int J Mol Sci*. 2021 May 19;22(10):5348. doi: 10.3390/ijms22105348.
44. Abaturon O, Nikulina A. Epigenetic influence of long non-coding steatogenic RNAs on the development of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Int J Endocrinol (Ukraine)*. 2026;22(2):222-230. doi: 10.22141/2224-0721.22.2.2026.1699.
45. Dong Z, Li S, Wang X, Si L, Ma R, et al. lncRNA GAS5 restrains CCl<sub>4</sub>-induced hepatic fibrosis by targeting miR-23a through the PTEN/PI3K/Akt signaling pathway. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019 Apr 1;316(4):G539-G550. doi: 10.1152/ajpgi.00249.2018.
46. Montoya-Durango DE, Gobejishvili L. Long noncoding RNA H19 in liver development and disease. *Cell Signal*. 2026 Jun;142:112413. doi: 10.1016/j.cellsig.2026.112413.
47. Sohn EJ, Oh SO. Mechanisms of Action and Biomarker Potential of ncRNAs in Hepatocellular Carcinoma and Liver Fibrosis: A Review. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2026;2026(1):e2283163. doi: 10.1155/ancp/2283163.
48. Yang JJ, Liu LP, Tao H, Hu W, Shi P, et al. MeCP2 silencing of LncRNA H19 controls hepatic stellate cell proliferation by targeting IGF1R. *Toxicology*. 2016 Jun 1;359-360:39-46. doi: 10.1016/j.tox.2016.06.016.
49. Tzavlaki K, Moustakas A. TGF- $\beta$  Signaling. *Biomolecules*. 2020 Mar 23;10(3):487. doi: 10.3390/biom10030487.
50. Ahmed H, Umar MI, Imran S, Javaid F, Syed SK, et al. TGF- $\beta$ 1 signaling can worsen NAFLD with liver fibrosis back-drop. *Exp Mol Pathol*. 2022 Feb;124:104733. doi: 10.1016/j.yexmp.2021.104733.
51. Massagué J, Sheppard D. TGF- $\beta$  signaling in health and disease. *Cell*. 2023 Sep 14;186(19):4007-4037. doi: 10.1016/j.cell.2023.07.036.
52. Gao L, Zhang Z, Zhang P, Yu M, Yang T. Role of canonical Hedgehog signaling pathway in liver. *Int J Biol Sci*. 2018 Sep 7;14(12):1636-1644. doi: 10.7150/ijbs.28089.
53. Ingham PW. Hedgehog signaling. *Curr Top Dev Biol*. 2022;149:1-58. doi: 10.1016/bs.ctdb.2022.04.003.

Received 10.03.2026

Revised 11.04.2026

Accepted 27.04.2026

#### Information about authors

Aleksandr Abaturon, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturon56@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Anna Nikulina, MD, DSc, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics of Dnipro State Medical University, Associate Professor, Representative of the All-Ukrainian Medical Society in the European Union of Medical Specialists (U.E.M.S.) Multidisciplinary Joint Committee on Rare and Undiagnosed Diseases, Dnipro, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; phone: +380 (99) 978-16-59; <https://orcid.org/0000-0002-8617-9341>

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

**Authors' contribution.** A.E. Abaturon — conceptualization, validation, formal analysis, investigation, resources, original draft, review and editing, visualization; A.O. Nikulina — conceptualization, methodology, validation, formal analysis, investigation, resources, original draft, review and editing, visualization.

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

### Епігенетичний антифібротичний ефект експресії довгих некодуючих РНК *lncR-p21*, *MEG3*, *H19* на розвиток фіброзу при стеатотичній хворобі печінки, асоційованій із метаболічною дисфункцією (систематизований огляд та метааналіз)

**Резюме. Актуальність.** Стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease — MASLD), є одним з найпоширеніших хронічних захворювань печінки в дітей та дорослих у всьому світі. Фіброз печінки є ключовим прогностичним фактором, що визначає прогресування захворювання до цирозу та гепатоцелюлярної карциноми. Довгі некодуючі РНК (lncRNAs) стали критичними епігенетичними регуляторами активації та фіброгенезу зірчастих клітин печінки (hepatic stellate cell — HSC). **Мета:** систематизовано оцінити епігенетичний антифібротичний вплив експресії довгих некодуючих РНК (*lncR-p21*, *MEG3*, *H19*) на розвиток і прогресування фіброзу печінки при MASLD/MASH з акцентом на ключові профібротичні сигнальні шляхи (TGF- $\beta$ /SMAD, Hedgehog) і терапевтичні перспективи. **Матеріали та методи.** Цей систематизований огляд і метааналіз було проведено й представлено відповідно до заяви PRISMA 2020 (реєстрація PROSPERO CRD420250652980). Виконано комплексний пошук у базах PubMed, Cochrane Library, Scopus, Embase та Web of Science (2010–2026) з використанням попередньо визначених логічних рядків. Було включено оригінальні клінічні, тваринні й дослідження *in vitro*, які продемонстрували знижену експресію

цільових антифібротичних lncRNAs та їх зв'язок зі збільшенням фіброзу або активацією HSC у встановлених моделях MASLD/MASH або людських когортах. Два незалежні рецензенти виконали відбір досліджень, вилучення даних та оцінку ризику систематичної помилки (SYRCL для досліджень на тваринах, ROBINS-I для обсерваційних клінічних досліджень, модифікований ОНАТ для досліджень *in vitro*). **Результати.** Зі 106 визначених звітів у 53 розглядали експресію довгих некодуючих РНК (*lncR-p21*, *MEG3*, *H19*) як потенційні антифібротичні біомаркери; зрештою, 7 досліджень відповідали суворим критеріям включення. Знижена експресія *lncR-p21*, *MEG3*, *H19* послідовно пов'язувалася з активацією HSC, епітеліально-мезенхімальним переходом й активацією основних профібротичних шляхів, що призводило до збільшення експресії  $\alpha$ -SMA та COL1A1. **Висновки.** *lncR-p21*, *MEG3*, *H19* відіграють значну епігенетичну роль у розвитку вираженого фіброзу печінки при MASLD/MASH. Зниження їх експресії призводить до дерепресії профібротичної сигналізації в ключових профібротичних сигнальних шляхах (TGF- $\beta$ /SMAD, Hedgehog).

**Ключові слова:** фіброз печінки; стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією; довгі некодуючі РНК *lncR-p21*, *MEG3*, *H19*

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

## Підходи до діагностики й лікування передракових станів товстої кишки (огляд літератури та власні клінічні спостереження)

**Резюме.** *Метою роботи* було проаналізувати сучасні підходи до діагностики й лікування передракових станів товстої кишки, оцінити роль сучасних ендоскопічних технологій у ранньому виявленні неопластичних змін і профілактиці колоректального раку (КРР), а також продемонструвати ефективність малоінвазивних ендоскопічних методів лікування на основі власних клінічних спостережень. Колоректальний рак залишається однією з провідних причин онкологічної захворюваності та смертності у світі, посідаючи третє місце за рівнем поширеності та друге — за смертністю серед злоякісних новоутворень. Високий рівень летальності значною мірою пов'язаний з пізньою діагностикою, оскільки в більшості пацієнтів захворювання виявляють на III–IV стадіях. Водночас тривалий шлях розвитку КРР від аденоми до карциноми створює можливості для ефективної профілактики шляхом раннього виявлення й ендоскопічного видалення передракових уражень товстої кишки. У статті розглянуто сучасні підходи до ендоскопічної діагностики неоплазій товстої кишки, роль колоноскопії як золотого стандарту скринінгу та лікування, а також значення високотехнологічних методів візуалізації, зокрема HD-ендоскопії, хромоскопії, NBI, FICE, I-scan і збільшувальної ендоскопії. Розглянуто сучасну класифікацію неоплазій товстої кишки, фактори ризику розвитку КРР, принципи підготовки до колоноскопії та можливості інноваційних методів візуалізації слизової оболонки. Окрему увагу приділено сучасним ендоскопічним втручанням, зокрема поліпектомії, ендоскопічній резекції слизової оболонки та ендоскопічній підслизовій дисекції відповідно до рекомендацій *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* і *Japan Gastroenterological Endoscopy Society*. У статті наведено власні клінічні приклади ендоскопічного видалення неопластичних утворень товстої кишки, що демонструють ефективність малоінвазивних ендоскопічних способів у ранній діагностиці й лікуванні передракових змін і ранніх форм колоректального раку. Отже, застосування сучасних ендоскопічних технологій і стандартизованих класифікацій дозволяє не лише підвищити ефективність ранньої діагностики КРР, але й забезпечити виконання малоінвазивного радикального лікування передракових утворень і ранніх форм колоректального раку, що сприяє зниженню смертності й покращанню прогнозу захворювання. Наведені власні клінічні приклади підтверджують важливу роль сучасної ендоскопії в профілактиці та лікуванні колоректального раку.

**Ключові слова:** колоректальний рак; колоноскопія; неоплазії товстої кишки; ендоскопічна резекція слизової оболонки

### Вступ

Колоректальний рак (КРР) посідає третє місце у світі за захворюваністю та друге — за смертністю серед онкологічних захворювань. Його тривалий безсимптомний перебіг визначає ключову роль ранньої діагностики та своєчасного виявлення передракових змін [1]. У країнах Європи лише 13–15 % випадків діагностуються на ран-

ніх стадіях (включно з передраковими змінами та I стадією), тоді як понад половину пацієнтів виявляють уже на III–IV стадіях, а близько чверті — на IV стадії. П'ятирічна виживаність суттєво залежить від стадії: близько 90 % на I стадії та менше за 10 % при метастатичному процесі [2, 3]. Повільний розвиток КРР створює можливість для ефективної профілактики шляхом виявлення

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2026  
© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

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](mailto: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](mailto:prolom1978@gmail.com); phone: +380 (67) 284-11-07

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

й лікування передракових і раних неопластичних змін, що робить скринінг одним із ключових інструментів зниження смертності. У розвинених країнах зменшення летальності значною мірою пов'язують з упровадженням системних скринінгових програм. У зв'язку з цим удосконалення та розширення можливостей скринінгу залишається актуальним напрямом сучасних наукових досліджень і практичної медицини [4, 5].

Тому метою дослідження було проаналізувати сучасні підходи до діагностики й лікування передракових станів товстої кишки, оцінити роль сучасних ендоскопічних технологій у ранньому виявленні неопластичних змін і профілактиці колоректального раку, а також продемонструвати ефективність малоінвазивних ендоскопічних методів лікування на основі власних клінічних спостережень.

За даними Національного канцер-реєстру України, у 2021 році в Україні зареєстровано 8300 нових випадків раку ободової кишки та 7148 випадків раку прямої кишки. Показники захворюваності становили 20,9 та 18,1 на 100 тис. населення відповідно. Рівень смертності сягав 10,0 на 100 тис. населення для раку ободової кишки та 8,8 на 100 тис. населення — для раку прямої кишки, що перевищує стандартизовані світові показники. Однією з ключових причин несприятливої ситуації є недостатня участь населення в профілактичних оглядах, що зумовлює низький рівень раннього виявлення злоякісних новоутворень товстої та прямої кишки [4].

Важливою особливістю КРР є його висока профілактична керованість. У більшості випадків КРР розвивається на тлі доброякісних аденоматозних поліпів, які є передраковими утвореннями. Їх своєчасне виявлення й ендоскопічне видалення під час колоноскопії дозволяє суттєво знизити ризик розвитку раку та смерті від раку товстої кишки — за різними даними, на 70–90 % [6].

На сьогодні для скринінгу КРР використовують три основні групи методів: тести на основі дослідження калу, візуалізаційні методики й ендоскопічні дослідження. Однак їхня діагностична цінність і можливості суттєво різняться. Колоноскопія сьогодні є основним методом діагностики й лікування захворювань товстої кишки і вважається золотим стандартом у виявленні більшості її патологій [7, 8]. Дослідження передбачає тотальний огляд слизової оболонки товстої кишки, а також термінального відділу клубової кишки. У пацієнтів із хронічною діареєю проведення біопсії під час процедури сприяє встановленню етіології захворювання. Крім діагностичних можливостей, колоноскопія має важливе профілактичне значення, оскільки дозволяє виявляти й видаляти поліпи, запобігаючи подальшій малігнізації. Колоноскопію рекомендовано більшості дорослих пацієнтів за наявності симптомів ураження товстої кишки, залізодефіцитної анемії, патологічних змін, виявлених під час радіологічних досліджень, позитивних результатів скринінгових тестів на КРР, а також для динамічного спостереження після поліпектомії чи оперативного лікування раку товстої кишки. Метод також широко застосовується в пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника та при підозрі на пухлинні утворення [9, 10].

Колоноскопія в сучасному світі припускає обстеження з технологіями, які значно підвищують точність:

- HD-ендоскопія (висока чіткість);
- хромоскопія — спеціальне забарвлення або світло, щоб знайти навіть маленькі зміни;
- NBI/FICE/I-scan — «розумне» підсвічування судин і тканин;
- Zoom (збільшення) — майже як мікроскоп під час процедури [11].

Тривалий час вважалося, що скринінг раку товстої кишки доцільно розпочинати з 50-річного віку. Проте сучасні рекомендації American Cancer Society і Centers for Disease Control and Prevention передбачають початок скринінгу вже із 45 років для осіб із середнім рівнем ризику. Такі зміни пов'язані зі зростанням частоти випадків КРР серед молодших вікових груп. До категорії осіб підвищеного ризику, які потребують більш ранньої консультації гастроентеролога й індивідуалізованого підходу до скринінгу, належать пацієнти з обтяженим сімейним анамнезом щодо раку або поліпів товстої кишки у родичів першого ступеня спорідненості, хворі на запальні захворювання кишечника, зокрема виразковий коліт і хворобу Крона, а також особи зі спадковими синдромами, зокрема синдромом Лінча. Додаткову увагу приділяють мешканцям промислових регіонів, де несприятливі екологічні чинники можуть негативно впливати на стан здоров'я населення. Слід підкреслити, що ранні стадії раку кишечника в більшості випадків мають безсимптомний перебіг [1, 12, 13].

Для стандартизації оптичної діагностики було зроблено декілька класифікацій, серед яких найбільше клінічне значення мають Paris, Kudo Pit Pattern, NICE, JNET, LST і WASP. Їх використання дозволяє оптимізувати тактику лікування, визначати показання до оперативного втручання та мінімізувати ризик неповної резекції.

Неоплазії товстої кишки представлені гетерогенною групою доброякісних, передракових і злоякісних новоутворень, які відрізняються морфологічними, гістологічними та молекулярно-біологічними характеристиками, а також потенціалом щодо малігнізації. Сучасні підходи до їх класифікації базуються на рекомендаціях World Health Organization і міжнародних гастроентерологічних і онкологічних асоціацій. До доброякісних утворень товстої кишки належать гіперпластичні й запальні поліпи, гамартоми, а також ліпоми. Найбільше клінічне значення мають передракові епітеліальні неоплазії, зокрема аденоматозні та зубчасті (сератні) ураження, які розглядаються як основні попередники КРР. Серед злоякісних неоплазій переважає колоректальна аденокарцинома, на частку якої припадає понад 90 % випадків злоякісних пухлин товстої кишки. Значно рідше виявляються нейроендокринні новоутворення, лімфоми, саркоми та плоскоклітинний рак [14].

Паризька класифікація (табл. 1) є базовою морфологічною системою оцінки поверхневих неоплазій шлунково-кишкового тракту, вона рекомендована ESGE та ASGE як перший етап морфологічної оцінки колоректальних утворень. Вона ґрунтується на макроскопічному типі ураження і широко використовується під час

**Таблиця 1 — Основні типи неоплазій відповідно до Паризької класифікації**

Тип Paris	Характеристика
0-Ip	Поліп на ніжці (pedunculated lesion)
0-Is	Сидяче (sessile) ураження
0-IIa	Незначно припідняте ураження (slightly elevated)
0-IIb	Повністю плоске ураження (completely flat)
0-IIc	Незначно вдавлене (депресивне) ураження (slightly depressed)
0-III	Виразкоподібне (екскавоване) ураження (excavated lesion)

стандартної колоноскопії. Для стандартизованої ендоскопічної оцінки поверхневих неопластичних уражень широко використовується Паризька класифікація, яка дозволяє оцінити ризик інвазивного росту та визначити оптимальну тактику ендоскопічного лікування. Морфологічні й молекулярні особливості неоплазій товстої кишки значною мірою визначають їх біологічну поведінку, темпи прогресування, ризик малігнізації та прогноз захворювання [14].

Найбільше клінічне значення мають депресивні ураження (0-IIc), оскільки вони асоціюються з високим ризиком субмукозної інвазії навіть при невеликих розмірах. Навпаки, pedunculated поліпи частіше характеризуються поверхневим ростом і можуть бути безпечно видалені стандартною поліпектомією.

Відповідно до сучасної класифікації передракові епітеліальні утворення поділяють на дві основні групи: конвенційні аденоми та зубчасті (сератні) ураження. До аденоматозних поліпів відносять тубулярні, тубулярно-ворсинчасті й ворсинчасті аденоми. Імовірність злоякісної трансформації таких утворень зростає залежно від їх розміру, кількості, ступеня дисплазії та наявності ворсинчастого компонента. Сератні ураження включають гіперпластичні поліпи, sessile serrated lesions (SSL) і traditional serrated adenomas (TSA). На сьогодні сератний шлях канцерогенезу розглядається як один із ключових механізмів розвитку частини випадків КРР, особливо пухлин проксимальних відділів товстої кишки. Епітеліальні неоплазії також класифікують за ступенем диспластичних змін на утворення з низьким і високим ступенем дисплазії. Виявлення дисплазії високого ступеня

асоціюється зі значним ризиком розвитку інвазивної карциноми та потребує активної лікувально-діагностичної тактики [14].

Латерально поширені пухлини (LST) — це поверхневі неопластичні ураження товстої кишки діаметром понад 10 мм, які характеризуються переважно латеральним поширенням уздовж слизової оболонки, а не вертикальним інвазивним ростом. Такі ураження мають важливе клінічне значення, оскільки ризик субмукозної інвазії залежить не лише від розміру, але й від морфологічного типу LST. Класифікація LST поділяє ураження на дві основні групи: гранулярний тип (LST-G) і негранулярний тип (LST-NG). Гранулярні LST характеризуються наявністю зернистої або вузлуватої поверхні. Вони поділяються на два підтипи: гомогенний і негомогенний. Гомогенний тип характеризується ураженням з однорідною поверхнею (гранулярна без домінуючих вузлів). Такі ураження мають відносно низький ризик субмукозної інвазії та часто можуть бути безпечно видалені методом ендоскопічної резекції. Негомогенний тип характеризується наявністю великих вузлів або домінуючих ділянок серед гранулярної поверхні. Ризик інвазії в таких ураженнях вищий, особливо в ділянках великих вузлів, тому вони потребують ретельної оптичної оцінки перед резекцією.

Негранулярні LST мають гладку поверхню без зернистості й асоціюються з вищим ризиком субмукозної інвазії. Виділяють два основні підтипи: плоско-припідняті ураження без депресії з помірним ризиком інвазії, однак він вищий порівняно з гранулярними формами, та ураження з центральною псевдодепресією або ділянкою втягнення. Саме цей підтип має найвищий ризик глибокої субмукозної інвазії серед усіх LST і часто відповідає ранньому інвазивному колоректальному раку.

Класифікація Kudo є однією з найважливіших систем оптичної діагностики [15], що базується на аналізі криптового рисунка слизової оболонки після хромоендоскопії з використанням індигокарміну та збільшувальної ендоскопії (табл. 2).

Практична цінність класифікації Kudo полягає в прогнозуванні глибини інвазії. Тип Vi може відповідати поверхневій субмукозній інвазії та бути потенційно придатним для en bloc ESD. Натомість тип Vn має високу специфічність щодо глибини субмукозної інвазії і вважається показанням до хірургічного лікування.

**Таблиця 2 — Класифікація криптового рисунка слизової оболонки товстої кишки за Kudo**

Тип Kudo	Морфологія крипт	Імовірна гістологія
I	Регулярні округлі крипти	Нормальна слизова оболонка
II	Зірчасті або папілярні крипти	Гіперпластичне ураження
III <sub>s</sub>	Дрібні трубчасті крипти	Тубулярна аденома
III <sub>L</sub>	Великі трубчасті крипти	Аденома
IV	Гіллясті або звивисті крипти	Ворсинчаста аденома
Vi	Нерегулярні крипти	Високий ступінь дисплазії (HGD)/поверхнева субмукозна інвазія
Vn	Неструктурований криптовий рисунок	Глибока субмукозна інвазія/інвазивна карцинома

NBI International Colorectal Endoscopic Classification (NICE) була створена для спрощення оптичної діагностики без необхідності збільшувальної ендоскопії: характеризують колір ураження, судинний рисунок, поверхневу структуру. Виділяють три типи [16].

Для уражень типу NICE 1 характерне світле або таке саме, як у навколишньої слизової оболонки, забарвлення. Судинний рисунок зазвичай відсутній або створений поодинокими тонкими судинами. Поверхня має регулярну структуру з темними або білими плямами однакового розміру. Такі зміни найчастіше відповідають гіперпластичним поліпам або sessile serrated lesions.

Ураження NICE 2 мають коричневе забарвлення порівняно з навколишньою слизовою оболонкою. Візуалізується регулярний судинний рисунок із рівномірно розташованими капілярами, а поверхнева структура залишається впорядкованою. Подібний тип характерний для аденом з низьким або високим ступенем дисплазії та поверхневих неопластичних змін без ознак глибокої інвазії.

Для NICE 3 характерні виражено нерегулярні, перервані або повністю відсутні судини, а також аморфна чи деструктурована поверхня ураження. Часто спостерігаються ділянки депресії, деформації або виразкування. Такі ендоскопічні ознаки асоціюються з глибокою субмукозною інвазією та інвазивною колоректальною карциномою.

Класифікація NICE стала однією з найпоширеніших систем завдяки простоті використання та високій відтворюваності між ендоскопістами. Однак її головним обмеженням є недостатня точність у диференціації високодиференційованої дисплазії та субмукозної інвазії.

Класифікація Japan NBI Expert Team (JNET) була розроблена як удосконалення системи NICE з використанням збільшувальної ендоскопії в режимі вузькоспектральної візуалізації (magnifying NBI). Основою класифікації є оцінка судинного рисунка й поверхневої структури слизової оболонки, що дозволяє точніше прогнозувати гістологічний тип ураження та глибину інвазії [17].

Для уражень типу JNET 1 характерні невидимі або дуже тонкі судини. Поверхнева структура представлена регулярними темними криптами або однорідними світлими ділянками. Такі зміни найчастіше відповідають гіперпластичним поліпам або sessile serrated lesions (SSL).

Ураження типу JNET 2A мають регулярний судинний рисунок з рівномірно розташованими капілярами та впорядковану поверхневу структуру. Цей тип зазвичай відповідає аденомам з низьким ступенем дисплазії (low-grade adenoma).

Для JNET 2B характерні нерегулярні судини й нерівномірна поверхнева структура. Подібні зміни можуть відповідати аденомам із високим ступенем дисплазії (high-grade dysplasia) або поверхневій субмукозній інвазії. Ця категорія вважається «сірою зоною», тому часто потребує додаткової оцінки за допомогою pit pattern analysis за Kudo або виконання en bloc резекції для остаточного морфологічного дослідження.

Ураження типу JNET 3 характеризуються хаотичними, перерваними або різко деформованими судинами та аморфною, деструктурованою поверхнею слизової оболонки. Такі ендоскопічні ознаки мають високу ймовірність глибокої субмукозної інвазії та відповідають інвазивній колоректальній карциномі.

Найбільш проблемною категорією є JNET 2B, оскільки вона охоплює широкий спектр патології — від high-grade dysplasia до поверхневої субмукозної інвазії. У таких випадках ESGE рекомендує додаткову оцінку за допомогою Kudo pit pattern classification або виконання en bloc resection.

Класифікація WASP (Workgroup serrated polypS and Polyposis) була розроблена для покращання ендоскопічної діагностики serrated lesions товстої кишки та диференціації гіперпластичних поліпів від sessile serrated lesions (SSL). Її застосування має важливе клінічне значення, оскільки serrated pathway є одним із ключових механізмів розвитку колоректального раку. Класифікація WASP базується на оцінці характерних ендоскопічних ознак у режимі вузькоспектральної візуалізації (NBI) або високоякісної ендоскопії.

До основних критеріїв WASP належать:

- Clouded surface — «хмароподібна» або матова поверхня ураження;
- Indistinct borders — нечіткі або розмиті межі поліпа;
- Irregular shape — неправильна або асиметрична форма ураження;
- Dark spots inside crypts — темні точки всередині крипт, що відповідають розширеним отворами крипт.

Наявність двох або більше ознак значно підвищує ймовірність sessile serrated lesion. Особливо важливим є виявлення SSL у проксимальних відділах товстої кишки, оскільки такі ураження часто мають плоский характер, можуть бути малопомітними під час стандартної колоноскопії та асоціюються з підвищеним ризиком розвитку інтервального колоректального раку [18, 19].

Використання класифікації WASP у поєднанні з NICE або JNET дозволяє підвищити точність optical diagnosis та оптимізувати ендоскопічну тактику щодо serrated lesions.

Сучасний спектр ендоскопічних оперативних втручань при неоплазіях товстої кишки базується на рекомендаціях European Society of Gastrointestinal Endoscopy і Japan Gastroenterological Endoscopy Society і передбачає застосування диференційованого підходу залежно від морфологічних характеристик, розмірів і типу поліпів [18, 19]:

- не рекомендується використовувати щипці для біопсії для видалення поліпів через високі показники неповної резекції;
- «холодна» петльова поліпектомія, щоб включити чіткий запас нормальної тканини (1–2 мм) навколо поліпа (що оточує поліп), для видалення мініатюрних поліпів (розмір  $\leq 5$  мм) і невеликих поліпів (розміром 6–9 мм);
- «гаряча» петльова поліпектомія для видалення аденоматозних сидячих поліпів розміром 10–19 мм;

— ендоскопічна резекція слизової оболонки для великих (понад 20 мм) аденоматозних поліпів товстої кишки без ніжки;

— після поетапного видалення за допомогою «гарячої» петлі великих (понад 20 мм) аденоматозних поліпів товстої кишки без ніжки по краях резекції виконувати термічну абляцію з використанням коагуляції кінчиком петлі, щоб запобігти рецидиву аденоми;

— фрагментарна «холодна» петльова резекція або «холодна» для зубчатих утворень будь-якого розміру без підозри на дисплазію;

— підслизова ін'єкція з барвником для кращої демаркації країв зубчатих утворень.

Важливим компонентом ефективної колоноскопії є належна підготовка кишечника, що безпосередньо визначає якість та інформативність дослідження. Високоякісна колоноскопія передбачає досягнення сліпої кишки з подальшим ретельним оглядом адекватно очищеної слизової оболонки товстої кишки. Усі виявлені неопластичні утворення підлягають видаленню, по змозі єдиним блоком, з обов'язковим направленням матеріалу на гістологічне дослідження. У випадках недостатньої якості первинного обстеження, зумовленої неадекватною підготовкою кишечника або іншими чинниками, може виникнути необхідність повторного проведення колоноскопії в більш ранні терміни [20–22].

Передбачається, що якщо пацієнти зі знайденими передраковими поліпами включаються до програм спостереження, то метахронні (метахронні пухлини — пухлини, які виявляються через проміжки часу, що перевищують 6 місяців) або повторні аденоматозні утворення або рак виявляються на ранніх стадіях. Однак відсутні рандомізовані дослідження, що прямо показують переваги постполіпектомічного спостереження. Ефективність ендоскопічного моніторингу ґрунтується лише на епідеміологічних дослідженнях, у яких було показано, що для пацієнтів, не включених до програми спостереження, ризик КРР був у 3–4 рази вищим [23, 24]. Донедавна вважалося, що скринінг раку товстої кишки слід розпочинати у віці 50 років.

Проте останні рекомендації American Cancer Society та CDC (Центри з контролю та профілактики захворювань у США) знизили цей поріг до 45 років для людей із середнім ризиком [12, 13]. Це пов'язано з тенденцією до «омолодження» раку кишечника.

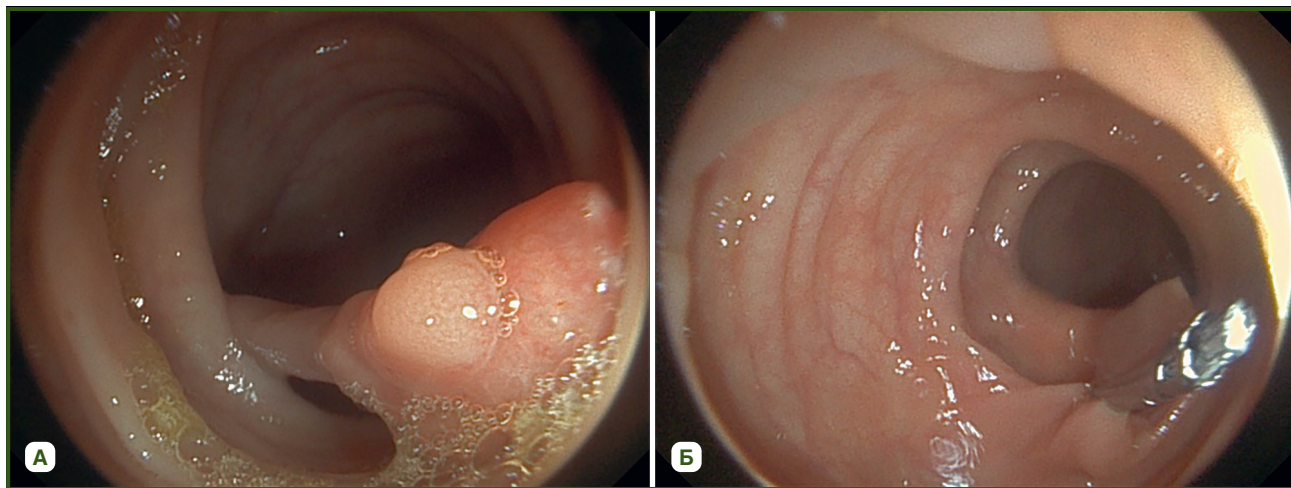
Отже, сучасні ендоскопічні технології і стандартизовані класифікації дозволяють не лише підвищити ефективність ранньої діагностики КРР, але й забезпечити виконання малоінвазивного радикального лікування передракових утворень і ранніх форм колоректального раку, що сприяє зниженню смертності й покращанню прогнозу захворювання.

Для демонстрації значення ендоскопічного дослідження в діагностиці новоутворень товстої кишки наводимо клінічні випадки з власної практики. Усі дослідження проводилися після отримання інформованої згоди пацієнтів.

### Клінічний випадок 1

Пацієнт С., 56 років, 04.05.2025 госпіталізований до хірургічного відділення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» з діагнозом: хронічний коліт у стадії загострення, хронічний гастродуоденіт, фаза загострення (Нр–), хронічна анемія легкого ступеня.

Скарги при надходженні в поліклініку: слабкість, гуркотіння і здуття живота. У лабораторних дослідженнях було відзначено зниження гемоглобіну (до 108 г/л) та еритроцитів (до 2,9 Т/л). Виконано УЗД органів черевної порожнини (ОЧП) (04.05.2025), висновок: УЗД-ознаки дифузних змін печінки за типом стеатогепатозу, хронічного холециститу, хронічного панкреатиту. З метою виявлення джерела кровотечі було виконано відеогастродуоденоскопію на апараті системи SonoScape UR-500 (з режимом VIST) (05.05.2025), висновок: недостатність нижнього стравохідного сфінктера, неерозивний рефлюкс-езофагіт, гастропатія (антральний відділ), дуоденопатія, дуоденогастральний рефлюкс, уреазний тест — негативний. Також виконано відеоколоноскопію на апараті системи SonoScape UR-500 (з режимом VIST) (05.05.2025), у сигмоподібній кишці на 30 см було



**Рисунок 1 — Ендоскопічна картина неоплазії при колоноскопії: А) неоплазія в сигмоподібній кишці; Б) сигмоподібна кишка після видалення неоплазії з кліпуванням ніжки**

виявлено неоплазію на довгій ніжці (до 20–25 мм) 0–Іr до 18 × 10 мм у діаметрі (за класифікацією JNET — ПА) з ерозованою верхівкою з фібрином (рис. 1А), висновок: неоплазія товстої кишки, що могла давати епізоди кровотечі. Пацієнту було запропоновано оперативне втручання в об'ємі ендоскопічного видалення неоплазії. 07.05.2025 пацієнту було виконано ендоскопічну резекцію слизової («гаряча» резекція) з кліпуванням (рис. 1Б).

Післяопераційний період перебігав гладко. Морфологічне дослідження неоплазії (18.05.2025), висновок: тубулярно-ворсинчаста аденома з дисплазією низького ступеня з поверхневими ділянками дисплазії високого ступеня.

У поданому клінічному випадку в пацієнта з анемічним синдромом було проведено комплексне ендоскопічне обстеження з метою пошуку джерела хронічної кровотрати. Під час відеокOLONOSКОПІЇ в сигмоподібній кишці виявлено неоплазію з ерозованою верхівкою, яка, імовірно, була джерелом епізодичних кровотеч і причиною розвитку хронічної анемії. Пацієнту успішно виконано ендоскопічне видалення, післяопераційний період перебігав без ускладнень. За результатами морфологічного дослідження встановлено тубулярно-вор-

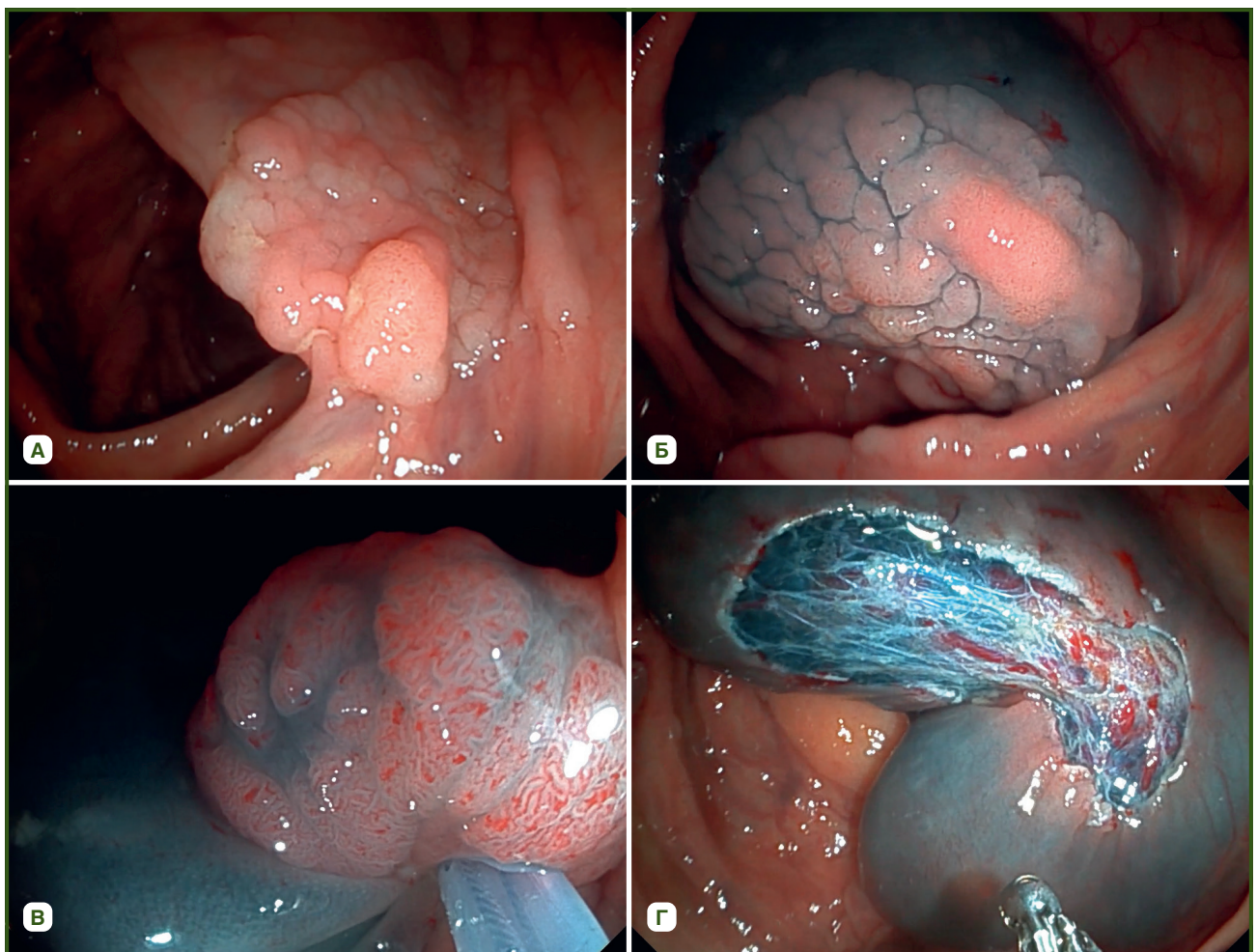
синчасту аденому з дисплазією низького ступеня з поверхневими вогнищами дисплазії високого ступеня без ознак інвазивного росту.

Отже, своєчасне проведення ендоскопічної діагностики дозволило не лише встановити джерело хронічної кровотечі, але й виконати радикальне малоінвазивне лікування передракового утворення товстої кишки, що має велике значення в профілактиці розвитку колоректального раку. Пацієнту рекомендовано динамічне спостереження та контрольну колоноскопію через 3 роки.

### Клінічний випадок 2

Пацієнт П., 62 роки, 16.04.2025 госпіталізований до хірургічного відділення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» з діагнозом: неоплазія висхідного відділу товстої кишки.

Був обстежений в амбулаторних умовах. Скарги при надходженні в поліклініку: гуркотіння та здуття живота. У лабораторних дослідженнях — без особливостей. Виконано УЗД ОЧП (04.04.2025), висновок: УЗД-ознаки хронічного холециститу, хронічного панкреатиту, дифузних змін печінки за типом стеатогепатозу. Було виконано відеогастроуденоскопію на апараті системи SonoScape UR-500 (з режимом VIST) (05.04.2025),



**Рисунок 2 — Ендоскопічна картина видалення неоплазії LST при колоноскопії: А) неоплазія у висхідному відділі товстої кишки; Б) неоплазія у висхідному відділі товстої кишки після підслизової ін'єкції; В) видалення неоплазії; Г) після видалення неоплазії**

висновок: гастропатія (антральний відділ), дуоденопатія, дуоденогастральний рефлюкс, уреазний тест — негативний. Під час виконання відеокOLONOSКОПІЇ на апараті системи SonoScape UR-500 (з режимом VIST) (05.05.2025) у висхідному відділі товстої кишки виявлена неоплазія LST 0—Па + Is до 35 × 30 мм у діаметрі (рис. 2А), висновок: неоплазія товстої кишки. Пацієнту було запропоновано оперативне втручання в об'ємі ендоскопічного видалення неоплазії.

16.04.2025 пацієнту було виконано ендоскопічну резекцію слизової («гаряча» резекція) (рис. 2Б).

Післяопераційний період перебігав гладко. Проведено морфологічне дослідження неоплазії (26.04.2025), висновок: тубулярно-ворсинчаста аденома з дисплазією високого ступеня з поверхневими ділянками дисплазії низького ступеня.

Отже, застосування сучасних ендоскопічних методів візуалізації дозволило своєчасно виявити й малоінвазивно видалити неопластичне утворення з високим ризиком малігнізації, що має велике значення в профілактиці колоректального раку. Пацієнту рекомендовано динамічне спостереження і контрольне ендоскопічне дослідження відповідно до чинних рекомендацій, а саме один раз на 3 роки.

### Клінічний випадок 3

Пацієнт А., 42 роки, 20.05.2025 госпіталізований до хірургічного відділення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» з діагнозом: хронічний коліт у стадії загострення.

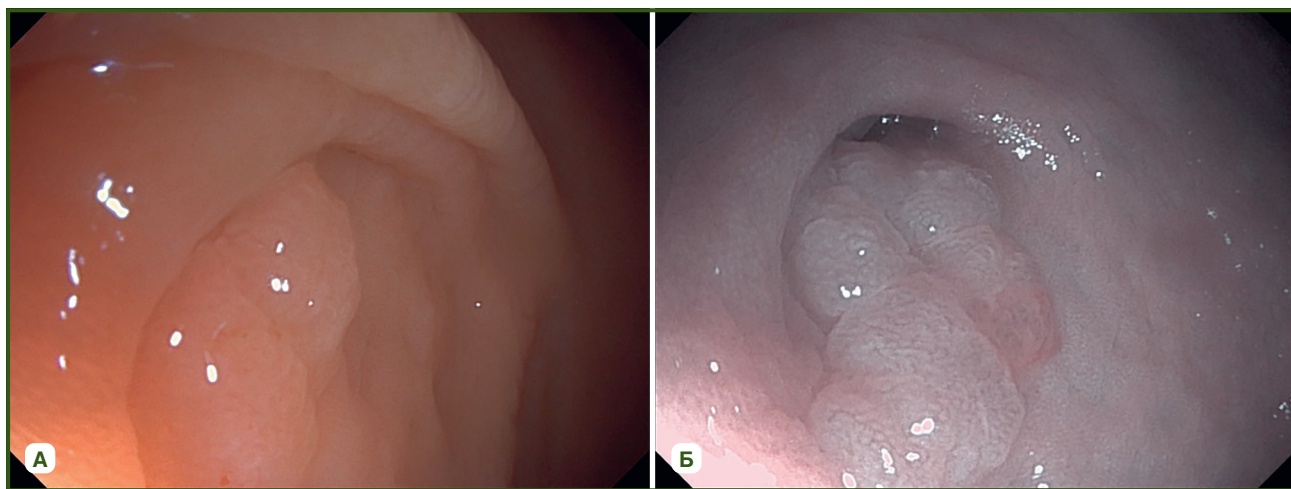
Скарги при надходженні в поліклініку: біль у правій половині живота, гуркотіння та здуття живота, послаблення випорожнень. Об'єктивний стан без особливостей. Лабораторні дослідження: у межах норми. УЗД ОЧП (22.05.2025): у правій половині живота візуалізується частина товстого кишечника (купол сліпої кишки) з червоподібним відростком. Стінки апендикса ущільнені, не стовщені, вміст неоднорідний, висновок: УЗД-ознаки хронічного апендициту. Було виконано відеогастродуоденоскопію на апараті системи SonoScape

UR-500 (з режимом VIST) (22.05.2025), висновок: гастропатія (антральний відділ), дуоденопатія, дуоденогастральний рефлюкс, уреазний тест — негативний. З метою дообстеження виконано відеокOLONOSКОПІЇ на апараті системи SonoScape UR-500 (з режимом VIST) (23.05.2025): устя апендикулярного відростка рожеве, у ділянці устя апендикулярного відростка визначається неоплазія 0—Па до 10 мм, яка виходить з устя й порушує пасаж по апендикулярному відростку (рис. 3).

Враховуючи дані дослідження, пацієнта направили на консультацію хірурга, де йому було встановлено діагноз — неоплазія устя апендикулярного відростка, хронічний апендицит, запропоновано й виконано оперативне втручання в об'ємі лапароскопії, резекції купола сліпої кишки.

Післяопераційний період перебігав гладко. Висновок морфологічного дослідження неоплазії (06.06.2025): тубулярно-ворсинчаста аденома без дисплазії з поверхневими ділянками дисплазії низького ступеня.

Отже, у поданому клінічному випадку в пацієнта з клінічними проявами хронічного коліту та больовим синдромом у правій здухвинній ділянці під час комплексного обстеження було виявлено неоплазію в ділянці устя апендикулярного відростка типу 0—Па, яка порушувала пасаж по апендиксу та, імовірно, була етіологічним чинником розвитку хронічного запального процесу. Проведення відеокOLONOSКОПІЇ із застосуванням сучасних методів ендоскопічної візуалізації дозволило своєчасно діагностувати утворення складної локалізації, недоступне для стандартного ендоскопічного видалення. З урахуванням локалізації неоплазії та ризику неповної резекції пацієнту було виконано лапароскопічне оперативне втручання в об'ємі резекції купола сліпої кишки. Даний клінічний випадок демонструє важливість комплексного ендоскопічного обстеження в пацієнтів з неспецифічними абдомінальними скаргами, а також значення раннього виявлення і своєчасного хірургічного лікування неопластичних уражень апендикулярної зони як профілактики розвитку колоректального раку та ускладнень хронічного апендициту.



**Рисунок 3 — Ендоскопічна картина неоплазії при колоноскопії:**  
**А) неоплазія в ділянці устя апендикулярного відростка (в звичайному режимі);**  
**Б) неоплазія в ділянці устя апендикулярного відростка (в режимі VIST)**

## Обговорення

Колоректальний рак залишається однією з найактуальніших проблем сучасної онкології, посідаючи третє місце за рівнем захворюваності та друге — серед причин смертності від злоякісних новоутворень у світі. У зв'язку із цим скринінг КРР розглядається як один з найбільш ефективних профілактичних підходів, здатних зменшити як захворюваність, так і смертність від цього захворювання. Водночас традиційна стратегія скринінгу, що базується переважно на віковому критерії, має низку обмежень. Серед них — недостатній рівень охоплення населення, обмежена діагностична ефективність, зростаюче навантаження на ендоскопічні служби та ризики, пов'язані з проведенням колоноскопії, зокрема кровотечі й перфорації кишечника [27, 28].

У проспективному дослідженні М. Aloysius та співавт. оцінювалася можливість використання загального показника виявлення поліпів (polyp detection rate, PDR) як клінічного сурогатного маркера ефективності колоноскопичного скринінгу. Автори порівнювали PDR із загально визнаним золотим стандартом — показником виявлення аденом (adenoma detection rate, ADR). Отримані результати продемонстрували тісну кореляцію між загальним показником виявлення поліпів та ефективністю скринінгових, діагностичних і наглядових колоноскопій. На підставі цього дослідники дійшли висновку, що PDR може використовуватись у клінічній практиці як надійний індикатор якості колоноскопичного скринінгу [8].

У дослідженні А.Л. Groza та співавт. розглядалися сучасні підходи до профілактики КРР, зокрема тактика ведення мініатюрних поліпів товстої кишки. Автори запропонували індивідуалізовану стратегію, яка поєднує підходи «резекція та видалення» або «резекція та відкидання», що дозволяє зменшити потребу в рутинній оптичній діагностиці. Такий підхід, орієнтований на характеристики дрібних поліпів, потенційно сприяє оптимізації профілактики КРР і вдосконаленню ендоскопічних методів лікування [9].

Важливе значення в підвищенні ефективності скринінгових програм має рівень обізнаності населення та медичних працівників щодо КРР і можливостей його раннього виявлення. Підвищення поінформованості серед лікарів загальної практики, сімейних лікарів та організаторів системи охорони здоров'я сприяє збільшенню залученості населення до профілактичних програм, що, у свою чергу, дозволяє знизити показники смертності від колоректального раку [28].

У практичній діяльності нашого інституту активно впроваджуються сучасні технології діагностики та лікування захворювань товстої кишки. Спектр ендоскопічних оперативних втручань включає поліпектомію, ендоскопічну резекцію слизової оболонки й ендоскопічну підслизову дисекцію. У випадках, коли виконання ендоскопічного лікування є неможливим або недоцільним, у хірургічному відділенні проводяться лапароскопічні або відкриті оперативні втручання.

## Висновки

Колоректальний рак є одним з небагатьох онкологічних захворювань, розвитку якого можна ефективно запобігти шляхом своєчасного скринінгу та видалення передракових утворень. Колоноскопія залишається золотим стандартом ранньої діагностики й профілактики колоректального раку, а її ефективність залежить від якісної підготовки кишечника та ретельного огляду слизової оболонки.

Відсутність специфічних симптомів на ранніх стадіях колоректального раку зумовлює необхідність регулярного скринінгу осіб віком понад 40–45 років для своєчасного виявлення неопластичних змін.

Сучасні ендоскопічні технології значно розширили можливості діагностики й лікування неопластичних утворень товстої кишки. Використання високоточної ендоскопії, хромоскопії, віртуальних методів контрастування та малоінвазивних ендоскопічних втручань суттєво підвищує точність діагностики й дозволяє проводити радикальне лікування більшості передракових і ранніх злоякісних утворень без відкритого хірургічного втручання.

**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.** Пролом Н.В. — концепція дослідження, дизайн дослідження, оформлення статті; Бабій О.М. — дизайн дослідження, оформлення статті; Тарабаров С.О., Адамська І.М., Зеленюк О.В. — виконання досліджень; Шевченко О.Д. — оформлення статті.

## Список літератури

1. Bray F et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
2. Ferlizza E et al. The Roadmap of Colorectal Cancer Screening. *Cancers (Basel).* 2021;13(5):1101. <https://doi.org/10.3390/cancers13051101>.
3. Capelli C et al. Management of Large Non-Pedunculated Polyps of the Colon: Practice-Oriented Answers to Clinical Questions. *J Clin Med.* 2026;15(3):929. <https://doi.org/10.3390/jcm15030929>.
4. Cronin O, Bourke MJ. Endoscopic Management of Large Non-Pedunculated Colorectal Polyps. *Cancers (Basel).* 2023;15(15):3805. <https://doi.org/10.3390/cancers15153805>.
5. Ferlitsch M et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline — Update 2024. *Endoscopy.* 2024;56(7):516–545. <https://doi.org/10.1055/a-2304-3219>.
6. Corley DA et al. Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. *N Engl J Med.* 2014;370(14):1298–306. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1309086>.

7. Cheng Tao Pu L Zorron et al. Polyp Detection Rate as a Surrogate for Adenoma and Sessile Serrated Adenoma/Polyp Detection Rates. *Gastrointest Tumors*. 2020;7(3):74–82. doi: 10.1159/000505622.
8. Aloysius M et al. Overall Polyp Detection Rate as a Surrogate Measure for Screening Efficacy Independent of Histopathology: Evidence from National Endoscopy Database. *Life (Basel)*. 2024;14(6):654. <https://doi.org/10.3390/life14060654>.
9. Groza AL et al. Evaluating the Efficacy of Resect-and-Dissect and Resect-and-Retrieve Strategies for Diminutive Colonic Polyps. *Life*. 2024;14:532.
10. Georgescu D, Bratosin F. Special Issue: “Novel Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Disease”. *Life (Basel)*. 2024;14(12):1603. <https://doi.org/10.3390/life14121603>.
11. Guo Y, Li HM, Zhu WQ. Cold or Hot Snare with Endoscopic Mucosal Resection for 6–9 mm Colorectal Polyps: A Propensity Score Matching Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2022;32(2):158–164. doi: 10.1089/lap.2020.0983.
12. Minakata N et al. Hot snare polypectomy vs endoscopic mucosal resection using bipolar snare for intermediate size colorectal lesions: Propensity score matching. *World J Gastroenterol*. 2023;29(23):3668–3677. doi: 10.3748/wjg.v29.i23.3668.
13. Duan C et al. New chapter in precision medicine: strategies for endoscopic resection of 10–20 mm non-pedunculated colorectal polyps. *Ther Adv Gastroenterol*. 2025;18. doi: 10.1177/17562848251338672.
14. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc*. 2003;58(6 Suppl):3–43. doi: 10.1016/s0016-5107(03)02159-x.
15. Kudo S et al. Pit pattern in colorectal neoplasia: endoscopic magnifying view. *Endoscopy*. 2001;33(4):367–73. doi: 10.1055/s-2004-826104.
16. Hayashi N et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the narrow-band imaging international colorectal endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc*. 2013;78(4):625–32. doi: 10.1016/j.gie.2013.04.185.
17. Ano Y et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc*. 2016;28(5):33–526. doi: 10.1111/den.12644.
18. European Society of Gastrointestinal Endoscopy — Endoscopic tissue sampling — Part 1: Upper gastrointestinal and hepatopancreatobiliary tracts. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline*. *Endoscopy*. 2021;53.
19. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on post-ERCP pancreatitis prevention strategies: summary and recommendations. 2023.
20. Liang Z, Wei Y, Zhang S, Li P. The efficacy and safety of cold snare polypectomy with submucosal injection for the removal of polyps less than 20 mm in size: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023;38(11):1892–1899. doi: 10.1111/jgh.16308.
21. Liu W, Gong J, Gu L. The efficacy and safety of cold snare versus hot snare polypectomy for endoscopic removal of small colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Colorectal Dis*. 2023;38(1):136. doi: 10.1007/s00384-023-04429-2.
22. Wang ST, Kong QZ, Li YQ, Ji R. Efficacy and Safety of Cold Snare Polypectomy versus Cold Endoscopic Mucosal Resection for Resecting 3–10 mm Colorectal Polyps: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Digestion*. 2024;105(3):157–165. doi: 10.1159/000535521.
23. Lv XH et al. Cold Snare Polypectomy With or Without Submucosal Injection for Endoscopic Resection of Colorectal Polyps: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Dig Dis Sci*. 2024;9(4):1411–1420. doi: 10.1007/s10620-024-08353-5.
24. Abuelazm M et al. Cold polypectomy techniques for small and diminutive colorectal polyps: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2023;39(10):1329–1339. doi: 10.1080/03007995.2023.2262374.
25. Kamal F et al. Cold snare versus cold forceps polypectomy for endoscopic resection of diminutive polyps: meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2023;98(1):7–18. doi: 10.1016/j.gie.2023.03.008.
26. Wei MT et al. Randomized Controlled Trial Investigating Cold Snare and Forceps Polypectomy Among Small POLYPS in Rates of Complete Resection: The TINYPOLYP Trial. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(8):1305–1310. doi: 10.14309/ajg.000000000001799.
27. Winston K et al. A Comparative Analysis of the Efficacy and Safety of Hot Snare Polypectomy and Cold Snare Polypectomy for Removing Small Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2023;5(5):38713. doi: 10.7759/cureus.38713.
28. Коваль А., Гржибовський Я., Любінець О., Савченко А. Колоректальний рак та його скринінг: рівень обізнаності населення за результатами анкетування. Україна. Здоров'я нації. 2025. № 2. С. 38–45. <https://doi.org/10.32782/2077-6594/2025.2/06>.

Отримано/Received 11.03.2026

Рецензовано/Revised 26.04.2026

Прийнято до друку/Accepted 11.05.2026

**Information about authors**

N.V. 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>

O.M. 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>

O.V. Zeleniuk, PhD in Medicine, Chief of Clinical Department of Digestive Surgery, Senior research the Science Department of Digestive Surgery, SI “Institute of gastroenterology of NAMS of Ukraine”, Dnipro, Ukraine; e-mail: zeleniuk.a.v@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3703-7064>

S.O. Tarabarov, PhD in Medicine, Senior research the Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, SI “Institute of gastroenterology of NAMS of Ukraine”, Dnipro, Ukraine; e-mail: mozya@ua.fm; <https://orcid.org/0000-0002-5298-5433>

I.M. Adamska, Doctor at the Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, SI “Institute of gastroenterology of NAMS of Ukraine”, Dnipro, Ukraine; e-mail: e-mail: irina.doc.53@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5170-1411>

O.D. Shevchenko, Junior Research Fellow at the Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, SI “Institute of gastroenterology of NAMS of Ukraine”, Dnipro, Ukraine; e-mail: 240999sad@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-1269-1186>

**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.** N.V. Prolom — concept of research, design of research, writing an article; O.M. Babii — design of research, writing an article; S.O. Tarabarov, I.M. Adamska, O.V. Zeleniuk — performing examinations and surgical interventions; O.D. Shevchenko — writing an article.

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

### Approaches to the diagnosis and treatment of precancerous conditions of the colon (literature review and own clinical observations)

**Abstract.** The purpose of the work was to analyze modern approaches to the diagnosis and treatment of precancerous conditions of the colon, to evaluate the role of advanced endoscopic technologies in the early detection of neoplastic lesions and prevention of colorectal cancer (CRC), as well as to demonstrate the effectiveness of minimally invasive endoscopic treatment methods based on our own clinical observations. CRC remains one of the leading causes of cancer morbidity and mortality worldwide, ranking third in incidence and second in cancer-related mortality among malignant neoplasms. The high mortality rate is largely associated with late diagnosis, as most patients are diagnosed at stages III–IV of the disease. At the same time, the prolonged adenoma-carcinoma sequence creates opportunities for effective prevention through early detection and endoscopic removal of precancerous colon lesions. This article reviews current approaches to the endoscopic diagnosis of colorectal neoplasia, the role of colonoscopy as the gold standard for screening and treatment, as well as the significance of advanced imaging technologies, including HD endoscopy, chromoendoscopy, NBI, FICE, I-scan, and magnifying endoscopy. The article discusses the modern classification of colorectal neoplasms, risk factors for

CRC development, principles of bowel preparation for colonoscopy, and the capabilities of innovative mucosal imaging techniques. Particular attention is paid to modern endoscopic interventions, including polypectomy, endoscopic mucosal resection, and endoscopic submucosal dissection, according to the recommendations of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy and the Japan Gastroenterological Endoscopy Society. The article also presents the authors' own clinical cases of endoscopic removal of colorectal neoplastic lesions, demonstrating the effectiveness of minimally invasive endoscopic techniques in the early diagnosis and treatment of precancerous changes and early colorectal cancer. Thus, the use of modern endoscopic technologies and standardized classifications not only improves the effectiveness of early CRC diagnosis but also enables minimally invasive radical treatment of precancerous lesions and early colorectal cancer, thereby contributing to reduced mortality and improved patient prognosis. The presented clinical cases confirm the important role of modern endoscopy in the prevention and treatment of colorectal cancer.

**Keywords:** colorectal cancer; colonoscopy; colorectal neoplasia; endoscopic mucosal resection

A.I. Stupnytskyi<sup>1</sup>, N.D. Stupnytska<sup>2</sup>, I.L. Korshovskiy<sup>3</sup>, Ya.R. Kozak<sup>2</sup>,  
I.T. Hrechyn<sup>2</sup>, H.V. Hula<sup>1,2</sup>, I.B. Kozyak<sup>1</sup>, Yu.B. Kuzminov<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Medical Center "Horizons", Lviv, Ukraine

<sup>2</sup> Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine

<sup>3</sup> Ternopil City Communal Hospital of Emergency Care, Ternopil, Ukraine

<sup>4</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

## Features of diagnosis and opportunities for endoscopic treatment of a cervical esophageal cavernous hemangioma: a case report and review of literature

**Abstract. Background.** Esophageal hemangioma (EH) is an exceedingly rare benign vascular neoplasm, accounting for less than 0.04 % of all endoscopic findings. Due to location and vascular nature, it poses significant diagnostic challenges and a high risk of life-threatening hemorrhage. Traditionally, surgical resection was the mainstay of treatment, but the paradigm has shifted toward minimally invasive endoscopic techniques at present. The purpose of the study was to highlight the importance of a multimodal diagnostic approach in differentiating rare EH from other subepithelial lesions, to demonstrate the feasibility, safety, and effectiveness of endoscopic submucosal dissection (ESD) for the treatment of a giant cavernous EH in the cervical esophagus and to provide an updated review of current diagnostic and therapeutic strategies based on recent clinical evidence. **Case presentation.** We report a clinical case of a 57-year-old female presenting with progressive dysphagia when drinking liquids. Endoscopy revealed a large soft elastic tuberculate cyanotic subepithelial mass on the posterior wall of the cervical esophagus, extending from 16 to 21 cm from the incisors (50 mm in length), which filled up to 2/3 of the esophageal lumen, flattened under pressure with the device and restored its shape. Endoscopic ultrasonography (EUS) confirmed a heterogeneous hypoechoic lesion within the submucosal layer with no active intralesional arterial blood flow. MSCT-angiography identified peripheral phleboliths, further supporting the diagnosis of a cavernous EH. The patient successfully underwent ESD. Despite the technical complexity, the lesion was resected en bloc without complications. Histopathology confirmed a cavernous hemangioma (ICD-O 9120/0). The patient was discharged on the second postoperative day.

**Conclusions.** This case illustrates that advanced operative endoscopy, specifically ESD, is a safe and effective organ-preserving alternative to radical surgery for large EH, even in challenging anatomical locations such as the cervical esophagus. Multimodal imaging (EUS and MSCT) is crucial for accurate preoperative planning.

**Keywords:** esophageal hemangioma; subepithelial lesion; endoscopic submucosal dissection; endoscopic ultrasonography; cervical esophagus

### Introduction

Esophageal hemangiomas (EH) remain among the rarest benign neoplasms of the upper gastrointestinal tract, representing a unique diagnostic and therapeutic challenge in modern endoscopy and clinical gastroenterology [1, 2]. While historically considered incidental findings, the clinical landscape has evolved significantly due to the rapid integration of high-definition imaging into screening protocols. Re-

cent multicenter studies (2024–2025) have demonstrated that the prevalence of incidentally detected subepithelial lesions, including EH, has risen to approximately 1.2 % in the adult population undergoing routine screening [3, 4].

It is important to emphasize that timely diagnosis and adequate management of this pathology are of extreme importance. Despite their benign nature, EH are often associated with progressive dysphagia and occult or overt

gastrointestinal bleeding, which can be spontaneous or trauma-induced. Even small lesions can lead to chronic occult bleeding and subsequent iron deficiency anemia, while larger cavernous EH may present with massive hematemesis [5]. As of 2026, the diagnostic gold standard has shifted toward a multimodal approach. This includes white-light endoscopy coupled with narrow-band imaging (NBI) and, crucially, endoscopic ultrasonography (EUS). Enhanced EUS imaging now allows for up to 95% accuracy in differentiating hemangiomas from other subepithelial lesions, such as leiomyomas or gastrointestinal stromal tumors (GISTs), without the need for high-risk biopsies [6, 7].

Management strategies have undergone a paradigm shift. Traditional invasive surgical resections have been almost entirely superseded by organ-preserving endoscopic interventions [6, 8, 11]. According to the recent clinical trends, endoscopic submucosal dissection (ESD) and traction-assisted mucosal resection have emerged as the preferred methods for lesions larger than 1 cm, offering superior R0 resection rates and minimal recurrence compared to older thermal ablation techniques [8, 9]. This article presents a complex clinical case of a symptomatic cavernous hemangioma managed through a cutting-edge endoscopic approach, illustrating the effectiveness of current 2026 global protocols.

EH is a rare, benign non-epithelial tumor of vascular origin, characterized by the abnormal proliferation of blood vessels within the esophageal wall, predominantly involving the submucosal layer [1, 10]. Generally, current literature indicates that the frequency of EH ranges from 0.03 to 2–3 % of all benign esophageal tumors [2, 11, 12].

Histologically, EH are classified based on the caliber and structure of the vascular channels. According to contemporary morphological studies, they are defined as dynamic subepithelial lesions (SELs) rather than static malformations [13]:

- capillary hemangioma: composed of small-caliber, thin-walled vessels; typically characterized by slow, progressive growth [12];
- cavernous hemangioma: the most prevalent type in clinical practice, consisting of large, dilated vascular spaces. It carries a higher risk of expansion and clinically significant hemorrhage [8, 14];
- combined/mixed form: exhibits a hybrid pattern containing both capillary and cavernous components [13].

From a diagnostic perspective, the pathology is identified by its characteristic “cushion sign” (compressibility) and a distinct coloration ranging from pale blue to deep purple [3, 15].

Predominantly EH found in the middle and lower thirds of the esophagus; involvement of the upper third is rare [2, 4]. Usually presents as a solitary mass, although rare cases of multiple haemangiomatosis or systemic involvement, such as Osler-Weber-Rendu disease, have been documented [1, 16].

EH often remain asymptomatic for long periods, frequently discovered incidentally during endoscopic screenings for unrelated conditions [2, 11]. However, as the lesion increases in size, various clinical symptoms may manifest by sensation of a foreign body (discomfort, or pressure in the throat or retrosternal area), dysphagia (difficulty, discomfort, or pain during swallowing, typically progressive in nature), respiratory symptoms (hoarseness or chronic cough due to extrinsic compression of the larynx or trachea), signs of ane-

mia (fatigue, pallor, and weakness associated with chronic, occult blood loss), chest pain (retrosternal pain that may mimic cardiac or acid-reflux symptoms), gastrointestinal bleeding (periodic hemoptysis, hematemesis, or melena, resulting from mucosal erosion over the vascular channels) and even life-threatening hemorrhage occurring upon the rupture of large cavernous vessels [5, 8, 14, 16–18].

Typically, physical findings are non-specific and unremarkable. In rare instances of large cervical EH extending beyond the esophageal wall, a soft, elastic, palpable mass may be detected in the lateral neck region [17, 19].

The diagnostic workflow for EH relies on a multimodal imaging approach to evaluate both the mucosal surface and the intramural structure. As usual, esophagogastroduodenoscopy (EGDS) is the primary tool for visualization. Hemangiomas appear as soft, bluish or purplish subepithelial masses that demonstrate the “cushion sign” i.e., compressibility [3, 11]. NBI in EGDS improves visualization of microvascular structures on the lesion surface [13, 15]. The gold standard for assessing depth of EH is EUS. It typically reveals a well-circumscribed, hypoechoic or heterogeneous mass originating from the submucosa, which is the 3<sup>rd</sup> layer on esophageal wall ultrasonography [7, 15]. Computed tomography (CT) and/or magnetic resonance imaging (MRI) are useful for large lesions to evaluate extra-esophageal extension and relationship with adjacent mediastinal structures [20].

Due to their subepithelial location, hemangiomas must be differentiated from other esophageal lesions: esophageal varices (unlike hemangiomas, are typically associated with portal hypertension and disappear upon insufflation), leiomyomas (usually firmer and hypoechoic/homogeneous on EUS, originating from the muscularis propria), gastrointestinal stromal tumors (GISTs; often exhibit a more aggressive growth pattern and specific EUS features), blue rubber bleb nevus syndrome (BRBNS, or Bean syndrome; characterized by multiple cutaneous and gastrointestinal vascular lesions), malignant angiosarcoma (rare, but exhibits rapid growth and invasive features) [4, 6, 10, 14].

The clinical management of EH is currently strictly differentiated [9, 14, 21]. The selection of treatment based on the lesion’s size, morphological type, location, and symptomatic presentation. Current protocols emphasize organ-preserving minimally invasive techniques [9, 21]. In the case of small (< 1 cm) asymptomatic or incidental lesions, non-invasive management including periodic endoscopic surveillance and active conservative monitoring is recommended [12]. Endoscopic examination every 6–12 months to assess for size progression or mucosal changes is indicated. Along with this, laboratory control is necessary: hemoglobin and ferritin levels are monitored to exclude occult chronic anemia [16].

Modern advanced endoscopy offers a wide spectrum of endoscopic treatment modalities and tools for the definitive treatment of esophageal vascular tumors (Table 1) [9, 16, 22]. Sclerotherapy by intra-lesional injection of sclerosing agents e.g., 70% ethanol, polidocanol, histoacryl or argon plasma coagulation (APC) as a strategy minimally invasive endoscopic ablation may be used primarily for smaller superficial moderate-sized (< 2 cm) symptomatic lesions or to control minor bleeding, though they carry a risk of incomplete ablation [2, 16, 21]. Sclerotherapy additionally carries a risk of

mucosal necrosis or incomplete obliteration if the agent is distributed unevenly. Endoscopic band ligation (EBL) is a safe alternative for smaller pedunculated EH up to 1.5 cm, leading to ischemic necrosis and sloughing [14, 21].

The optimal option for symptomatic or enlarging deep cavernous EH (> 2–3 cm) giving the best long-term results is advanced endoscopic approach such as submucosal dissection (ESD) or endoscopic mucosal resection (EMR) en bloc along with the submucosal layer, depending on the size and spread of the mass. ESD often assisted by traction allows for high R0 resection rates. EMR en bloc and ESD provides a complete specimen for histopathological verification (R0 resection) and is the method of choice for large cavernous types [8, 9, 22].

Surgical resection is indicated and used for significantly large transmural lesions with massive vascular supply or cases where endoscopic intervention is technically unfeasible. Options include tumor enucleation or segmental esophageal resection via cervical or thoracic access. Preoperative endovascular embolization of feeding vessels may be performed to minimize intraoperative blood loss [1, 19]. In case of acute bleeding from the EH urgent endoscopic treatment is performed in emergency care complex, namely hemostasis by endoscopic clipping, thermal coagulation, or injection of sclerosing agents. If endoscopic intervention is unsuccessful, emergency surgical intervention is mandatory [14, 24].

Postoperative care provides dietary modification such as soft/liquid diet to prevent mechanical trauma to the healing site and monitoring for esophageal strictures, especially after circular or extensive resections [19]. Contrast esophagogram is required 7–14 days post-resection for large defects for integrity control. A control endoscopy is scheduled after 4–8 weeks, followed by control examinations after 6 and 12 months [8, 19, 22].

The prognosis for patients with EH is generally favorable, especially when the pathology is diagnosed early and managed appropriately using modern minimally invasive techniques [2, 17]. Success rate after endoscopic treatment: complete regression is achieved in 85–95 % of cases [2, 23]. Most patients experience complete resolution of symptoms (such as dysphagia and retrosternal pain) immediately following successful endoscopic or surgical intervention [8, 21]. Complication

**Table 1 — Selection of endoscopic modality based on lesion type**

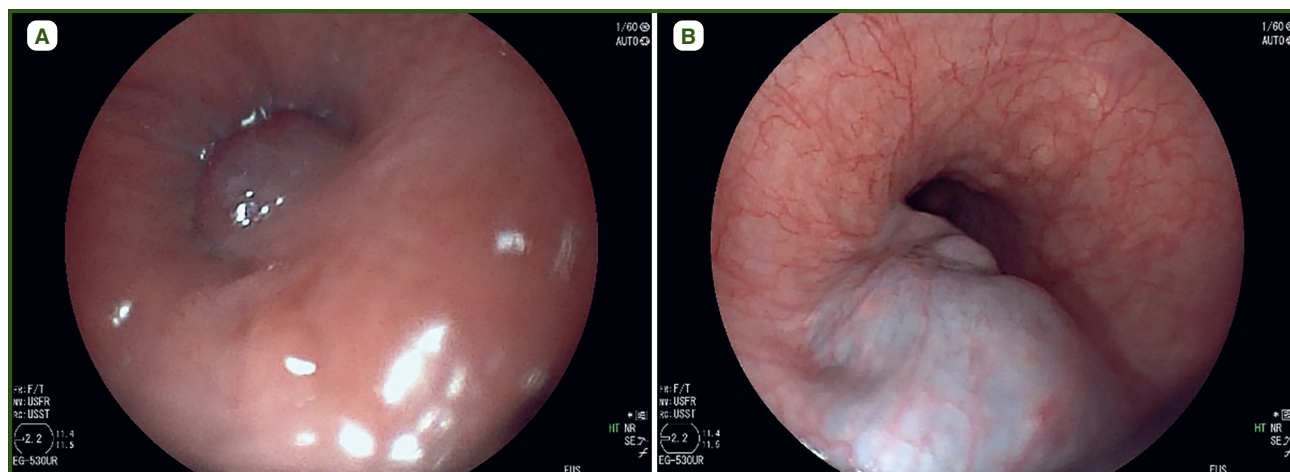
Size/type	Recommended endoscopic modality
< 1 cm, flat	APC or sclerotherapy
1–2 cm, superficial	Laser or electrocoagulation
> 2 cm, cavernous	EMR/ESD (or combination)
Pedunculated	Band ligation or snare polypectomy
Actively bleeding	Clipping, APC, or adrenaline injection

rates of endoscopic treatment such as bleeding, perforation, or stricture are remarkably low, occurring in < 5 % of procedures [9, 16]. Recurrence rates are exceptionally low; however, they remain typically occurring in cases of incomplete resection or insufficient incomplete ablation of deeper vascular base components [9, 23]. Long-term endoscopic surveillance is typically recommended during the first 12–24 months post-procedure to ensure complete mucosal healing and to exclude any late-onset vascular regrowth [16, 22].

**Clinical case**

Patient R., a 57-year-old female, presented to our department with complaints of periodic dysphagia, specifically described as difficulty and discomfort during the ingestion of liquids. The patient reported a gradual onset of symptoms over several months. Her medical history was otherwise unremarkable, with no prior history of gastrointestinal bleeding, weight loss, or caustic injury to the esophagus. Physical examination was within normal limits; no palpable masses were detected in the cervical region.

EGDS revealed a significant subepithelial lesion located on the posterior wall of the esophagus. The lesion originated at the level of the piriform sinus (16 cm from the incisors) and extended distally for 50 mm (up to 21 cm from the incisors). It appeared as a soft-elastic, cyanotic, and lobulated mucosal protrusion, obstructing approximately 2/3 of the esophageal lumen. Notably, the mass flattened upon pressure from the endoscope and immediately regained its shape after decompression, a characteristic sign of a vascular anomaly (Fig. 1).



**Figure 1 — Endoscopic picture of EH in patient R.: large cyanotic subepithelial mass located on the posterior wall of the esophagus (A), obstructing a significant esophageal lumen part (B)**

EUS demonstrated a well-circumscribed subepithelial mass located strictly within the submucosal layer (3<sup>rd</sup> layer). The lesion exhibited a heterogeneous hypoechoic structure with mixed anechoic and hyperechoic inclusions. The mass changed its shape during balloon inflation. Dimensions were measured at 15 × 8 mm with a longitudinal extent of 50 mm. Color doppler mapping showed no signs of active intralesional arterial blood flow, suggesting a low-flow cavernous structure (Fig. 2).

Contrast-enhanced multislice computed tomography (MSCT) with reconstructive angiography confirmed an irregular-shaped mass measured at 11 × 16 × 48 mm on the posterior wall of the cervical esophagus. During the venous phase the lesion showed gradual non-uniform contrast accumulation. Solitary peripheral calcifications (phleboliths) were identified, which are highly suggestive of a long-standing cavernous hemangioma. Reconstructive angiography in the arterial phase showed no significant hypervascularization (Fig. 3).

Given the symptoms and the risk of potential hemorrhage, a decision was made to perform an organ-preser-

ving intervention. The patient underwent ESD to remove the cavernous cervical EH. The procedure was technically demanding due to the proximal location and the extensive longitudinal size of the tumor. Using a specialized electro-surgical knife, a circumferential mucosal incision was made, followed by meticulous dissection within the submucosal plane. The total operative time was 250 minutes. Despite the vascular nature of the lesion, the use of precise coagulation allowed for controlled dissection (Fig. 4).

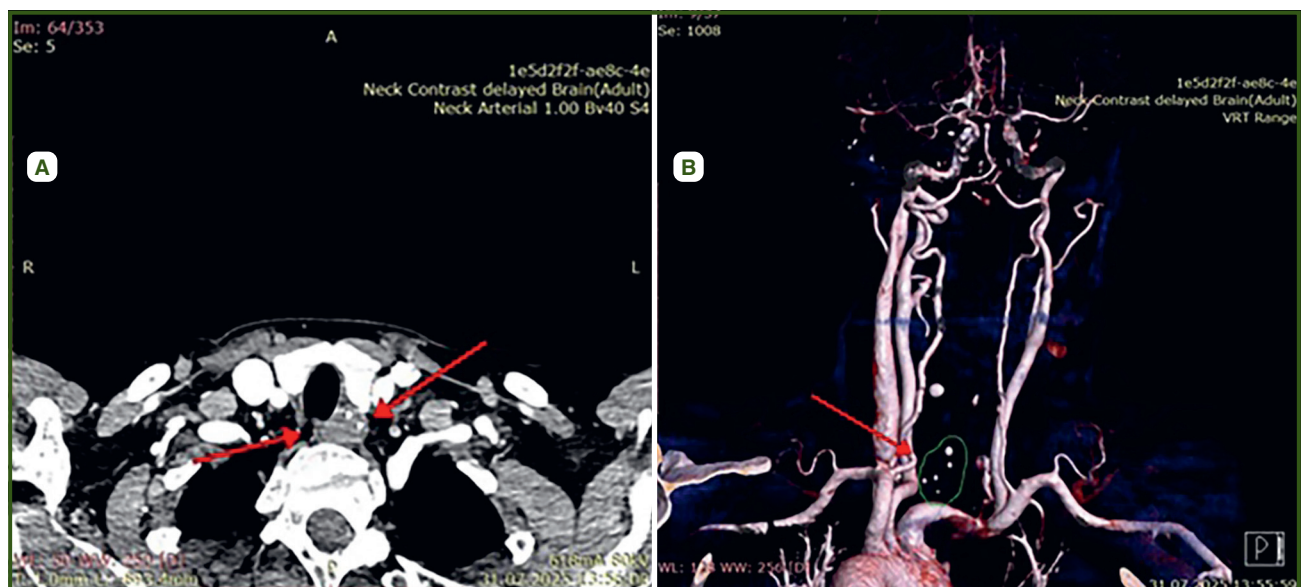
The operation and the early postoperative period were uneventful, with no signs of perforation or delayed bleeding. The patient was started on a liquid diet and was discharged in stable condition on the second postoperative day.

Histopathological examination confirmed the diagnosis of esophageal cavernous hemangioma (ICD-O code 9120/0), characterized by large, thin-walled vascular channels filled with blood and lined by a single layer of endothelial cells.

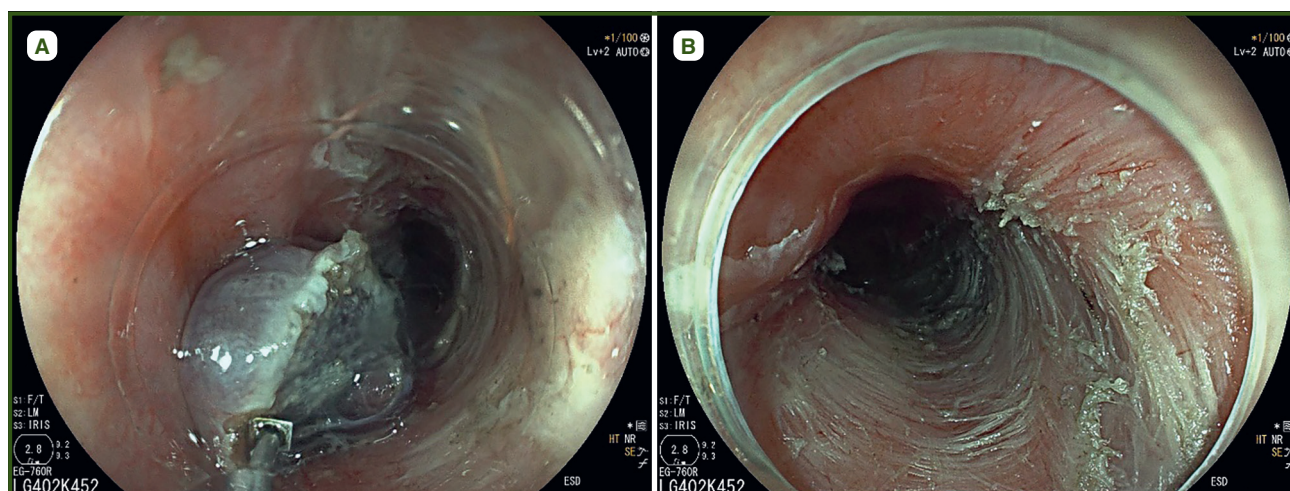
The patient is currently under outpatient surveillance at place of residence. Initial follow-up endoscopy at 4 weeks showed complete mucosal healing without stricture formation.



**Figure 2 — Endoscopic ultrasonography picture of EH in patient R. showing the submucosal origin: location strictly within the submucosal layer (A), with no active intralesional arterial blood flow (B)**



**Figure 3 — MSCT reconstruction of EH in patient R. confirmed an irregular-shaped mass (A), with gradual non-uniform contrast accumulation and peripheral calcifications (B)**



**Figure 4 — ESD of cavernous EH in patient R.: a circumferential mucosal incision was made (A), followed by meticulous dissection within the submucosal plane (B)**

This case demonstrates that advanced operative endoscopy is a highly effective and safe alternative to surgery, even in complex anatomical locations like the cervical esophagus where surgical access is traditionally difficult.

## Discussion

When discussing a clinical case and such a rare pathology as EG, it should be noted that esophageal hemangioma is an exceptionally rare benign neoplasm, with its clinical and histopathological landscape often being difficult to differentiate from other subepithelial lesions [1, 10]. Since the first comprehensive reviews, such as by Araki K. et al. (1999), it has been established that while these tumors are benign, their management is difficult due to their vascular nature and the risk of significant intraoperative complications [1].

According to recent clinical observations, the diagnostic phase remains the most challenging. Santamaria-Barria J.A. et al. (2016) highlight that cervical esophageal hemangiomas can frequently mimic large esophageal polyps, potentially leading to incorrect surgical planning [16]. The importance of multimodal imaging is emphasized by Li W. et al. (2024) and Qu J. et al. (2024), who demonstrate that EUS is the gold standard for defining the submucosal origin of the mass, while CT esophagography and 3D MSCT imaging provide crucial data on the lesion's extension and vascular involvement [7, 15, 20].

Studies have convincingly shown that for large or cavernous types, the risk of gastrointestinal bleeding is a primary indication for active intervention. Wang H.Y. et al. (2020) and Wu C. et al. (2024) note that these lesions may even be accompanied by squamous epithelial dysplasia, further justifying the need for complete en bloc resection to ensure a precise histopathological diagnosis [5, 24]. In symptomatic cases, particularly those causing lumen occlusion in the cervical esophagus, the therapeutic strategy has shifted from traditional surgery to advanced endoscopy [2, 16].

The evolution of endoscopic techniques has opened up new effective and safer opportunities for management. While Sogabe M. et al. (2006) and Hyun J.H. et al. (1997) previously reported success with standard EMR, current evidence suggests that for giant or complex hemangiomas, ESD

is the preferred modality [18, 19, 22]. Pimentel-Nunes P. et al. (2022) in the ESGE Guidelines emphasize that ESD allows for superior control and higher R0 resection rates for superficial gastrointestinal lesions compared to EMR [12].

Furthermore, specialized approaches have emerged for particularly challenging cases. Yang G. et al. (2024) demonstrated the efficacy of tunnel ESD for large cavernous hemangiomas, while Al Shamousi K. et al. (2022) introduced EUS-guided coil embolization as a novel therapy for giant distal lesions [8, 25]. However, as noted by Libânio D. et al. (2016), these advanced techniques require significant expertise to mitigate risks such as perforation or delayed bleeding [13].

Summarizing the results of multiple studies, including those by Liu D. et al. (2020), Probst A. et al. (2025), and Zhongsheng L. et al. (2024), it is evident that ESD has become a safe and effective alternative to radical surgical intervention [2, 3, 26]. The ability to achieve successful en bloc resection of a 50 mm cervical lesion, as seen in our case and supported by Yu Y. et al. (2020) and Kobara H. et al. (2012), confirms that endoscopic management provides excellent clinical outcomes with minimal morbidity [22, 23]. Ultimately, as stated by Chen Z. et al. (2025), early and accurate diagnosis combined with the selection of a tailored endoscopic plan is crucial for the successful treatment of gastrointestinal hemangiomas [4].

## Conclusions

1. Esophageal hemangioma, particularly in the cervical segment, remains a rare diagnostic entity with significant diagnostic challenges that requires a high index of suspicion. The integration of high-definition endoscopy, endoscopic ultrasonography, and MSCT-angiography is essential to accurately define the lesion's vascular nature, depth of invasion, and the presence of phleboliths, thereby avoiding high-risk diagnostic biopsies.

2. The management of symptomatic esophageal hemangiomas has undergone a paradigm therapeutic shift from radical surgical resection to minimally invasive techniques. Endoscopic Submucosal dissection stands out as a superior method for large cavernous hemangiomas, offering the ad-

vantage of en bloc resection with definitive histopathological verification and lower rate of postoperative complications compared to traditional surgery.

3. Our case confirms that even in anatomically challenging locations such as the cervical esophagus advanced operative endoscopy allows for successful organ-preserving treatment for large cavernous hemangiomas. Despite the technical complexity and prolonged operative time, the rapid recovery and discharge of the patient on the second postoperative day highlight the clinical and economic benefits of advanced operative endoscopy.

4. The long-term prognosis for esophageal hemangioma after complete endoscopic resection is excellent. Systematic follow-up is necessary to monitor mucosal healing and ensure the absence of recurrence, particularly in large cavernous types.

## References

1. Araki K, Ohno S, Egashira A, Saeki H, et al. Esophageal hemangioma: a case report and review of the literature. *Hepatogastroenterology*. 1999 Nov-Dec;46(30):3148-3154.
2. Liu D, Yu XH, Zheng QF, Liu BR. A giant lumen-occluding hemangioma at the cervical esophagus resected by endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc*. 2020 Apr;91(4):944-945. doi: 10.1016/j.gie.2019.11.001.
3. Probst A, Schaller T, Weber T, Messmann H, Scheppach MW. Endoscopic submucosal dissection of a large cavernous hemangioma in the proximal esophagus. *Endoscopy*. 2025 Dec;57(S 01):E1123-E1124. doi: 10.1055/a-2707-3514.
4. Chen Z, Wang L, Yu PJ. Early and accurate diagnosis and selection of appropriate treatment plans are crucial for patients with gastrointestinal hemangiomas. *World J Gastrointest Surg*. 2025 Feb 27;17(2):99432. doi: 10.4240/wjgs.v17.i2.99432.
5. Wu C, Pang Y, Liu X, Wang L. Endoscopic submucosal dissection for oesophageal cavernous haemangioma accompanied by squamous epithelial dysplasia. *Dig Liver Dis*. 2024 Jan;56(1):211-213. doi: 10.1016/j.dld.2023.10.022.
6. Chedgy FJ, Bhattacharyya R, Bhandari P. Endoscopic submucosal dissection for symptomatic esophageal cavernous hemangioma. *Gastrointest Endosc*. 2015 Apr;81(4):998. doi: 10.1016/j.gie.2014.10.023.
7. Li W, Shao M, Hu S, Xie S, He B. The diagnostic value of endoscopic ultrasound for esophageal subepithelial lesions: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Nov 15;103(46):e40419. doi: 10.1097/MD.00000000000040419.
8. Yang G, Huang S, Liao S, Lv Y, Gong W, Qiu Q, Liu N. Efficacy of endoscopic submucosal tunnel dissection in the management of a large esophageal cavernous hemangioma. *Endoscopy*. 2024 Dec;56(S 01):E886-E887. doi: 10.1055/a-2421-6218.
9. Feczko AF, Louie BE. Endoscopic Resection in the Esophagus. *Thorac Surg Clin*. 2018 Nov;28(4):481-497. doi: 10.1016/j.thor-surg.2018.07.006.
10. Businello G, Dal Pozzo CA, Sbaraglia M, et al. Histopathological landscape of rare oesophageal neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2020 Jul 21;26(27):3865-3888. doi: 10.3748/wjg.v26.i27.3865.
11. Baek IH, Jeon JW, Shin HP, et al. Successful en bloc resection of an esophageal hemangioma by combined EBL & EMR: a case report and technical review. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2016 May 24;1:45. doi: 10.21037/tgh.2016.05.07.
12. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Bastiaansen BAJ, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline — Update 2022. *Endoscopy*. 2022 Jun;54(6):591-622. doi: 10.1055/a-1811-7025.
13. Libânio D, Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M. Complications of endoscopic resection techniques for upper GI tract lesions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Oct;30(5):735-748. doi: 10.1016/j.bpg.2016.09.010.
14. Cantero D, Yoshida T, Ito T, Suzumi M, Tada M, Okita K. Esophageal hemangioma: endoscopic diagnosis and treatment. *Endoscopy*. 1994 Feb;26(2):250-3. doi: 10.1055/s-2007-1008954.
15. Qu J, Wang Z, Zhang H, et al. How to update esophageal masses imaging using literature review (MRI and CT features). *Insights Imaging*. 2024 Jul 6;15(1):169. doi: 10.1186/s13244-024-01754-0.
16. Santamaria-Barria JA, Banki F, Rajendran S, Floyd C. Hemangioma of the cervical esophagus: A rare case of dysphagia mimicking a large esophageal polyp on endoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Sep;152(3):e59-61. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.04.050.
17. Draganov PV, Wang AY, Othman MO, Fukami N. AGA Institute Clinical Practice Update: Endoscopic Submucosal Dissection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;17(1):16-25. e1. doi: 10.1016/j.cgh.2018.07.041.
18. Sogabe M, Taniki T, Fukui Y, et al. A patient with esophageal hemangioma treated by endoscopic mucosal resection: a case report and review of the literature. *J Med Invest*. 2006 Feb;53(1-2):177-82. doi: 10.2152/jmi.53.177.
19. Hyun JH, Jeon YT, Chun HJ, et al. Endoscopic resection of submucosal tumor of the esophagus: results in 62 patients. *Endoscopy*. 1997 Mar;29(3):165-70. doi: 10.1055/s-2007-1004157.
20. Kim SH, Lee JM, Han JK, et al. Three-dimensional MDCT imaging and CT esophagography for evaluation of esophageal tumors: preliminary study. *Eur Radiol*. 2006 Nov;16(11):2418-26. doi: 10.1007/s00330-006-0337-8.
21. Liu J, Wang HH, Gao W, Chi Y, Tian Y. Cervical esophageal capillary hemangioma removed by combined and sequential endoscopic ligation and snare polypectomy. *Endoscopy*. 2008 Sep;40(Suppl 2):E179-80. doi: 10.1055/s-2007-995810.
22. Yu Y, Shen B, Zhang C, Zhang J, Cao L, Lu P, Liu M. Successful en bloc resection of large esophageal hemangioma by endoscopic submucosal dissection: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Oct 23;99(43):e22821. doi: 10.1097/MD.00000000000022821.
23. Kobara H, Mori H, Masaki T. Successful en bloc resection of an esophageal hemangioma by endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. 2012;44 Suppl 2 UCTN:E134-5. doi: 10.1055/s-0030-1256703.
24. Wang HY, Bi JX, Guo SJ. Endoscopic submucosal dissection of a proximal esophageal hemangioma accompanied with gastrointestinal bleeding. *Dig Endosc*. 2020 Sep;32(6):990. doi: 10.1111/den.13721.
25. Al Shamousi K, Al-Naamani Z, Abbas Q, Al-Busafi S, El Bingawi H. Treatment with Endoscopic Ultrasound (EUS)-Guided Transesophageal Coil Embolization Without Sclerotherapy: A Novel Therapy for Giant Distal Esophageal Hemangioma. *Cureus*. 2022 May 24;14(5):e25303. doi: 10.7759/cureus.25303.
26. Zhongsheng L, Yan D, Ezzat R, et al. Endoscopic Submucosal Dissection: A Safe and Effective Alternative to Surgical Intervention for Esophageal Hemangioma. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2024 Apr 1;34(2):124-128. doi: 10.1097/SLE.0000000000001266.

Received 18.02.2026

Revised 11.04.2026

Accepted 30.04.2026 ■

**Information about authors**

A.I. Stupnytskyi, MD, Head of the Interventional Endoscopy Department, Medical Center "Horizons", Lviv, Ukraine; e-mail: stupik@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-8208-9825>  
 N.D. Stupnytska, MD, Radiologist, Radiology Department, Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: stupnytskand@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-3584-2636>  
 I.L. Korshovskiy, MD, Endoscopist, Emergency Department, Ternopil City Communal Hospital of Emergency Care, Ternopil, Ukraine; e-mail: ikorshovsky@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-2245-1362>  
 Ya.R. Kozak, MD, Radiologist, Radiology Department, Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: yarynakozak21@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7505-7093>  
 I.T. Hrechyn, MD, Radiologist, Radiology Department, Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: iryna.hrechyn@paraskeva.eu; <https://orcid.org/0009-0002-8473-517X>  
 H.V. Hula, MD, PhD, Endoscopist of the Interventional Endoscopy Department, Medical Center "Horizons", Saint Paraskeva Medical Center, Lviv, Ukraine; e-mail: hannahu7515@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8636-1111>  
 I.B. Kozyak, MSN, RN, Head Nurse of the Interventional Endoscopy Department, Medical Center "Horizons", Lviv, Ukraine; e-mail: onira2288@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-0388-2027>  
 Yu.B. Kuzminov, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Pediatrics Department 1, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; Medical Center "Horizons", Lviv, Ukraine; e-mail: kuzminoff@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0535-5516>

**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 on funding.** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Authors' contribution.** Stupnytskyi A.I., Kuzminov Yu.B. — concept of the study; Hula H.V., Korshovskiy I.L. — design of the study, preparation of the article; Stupnytska N.D., Kozak Ya.R., Hrechyn I.T., Kozyak I.B. — implementation of the studies.

Ступницький А.І.<sup>1</sup>, Ступницька Н.Д.<sup>2</sup>, Коршовський І.Л.<sup>3</sup>, Козак Я.Р.<sup>2</sup>, Гречин І.Т.<sup>2</sup>, Гула Г.В.<sup>1,2</sup>, Козяк І.Б.<sup>1</sup>, Кузьмінов Ю.Б.<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Медичний центр «Горизонти», м. Львів, Україна

<sup>2</sup> Медичний центр Святої Параскеви, м. Львів, Україна

<sup>3</sup> Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Тернопіль, Україна

<sup>4</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

### Особливості діагностики та можливості ендоскопічного лікування кавернозних гемангіом шийного відділу стравоходу: клінічний випадок і огляд літератури

**Резюме.** *Актуальність.* Гемангіома стравоходу (ГС) — доволі рідкісне доброякісне судинне новоутворення, яке становить менше 0,04 % усіх ендоскопічних знахідок. Через розташування й судинну природу ця патологія створює значні діагностичні труднощі та високий ризик небезпечної для життя кровотечі. Традиційно хірургічна резекція була основою лікування, але зараз парадигма змістилася в бік малоінвазивних ендоскопічних методів. **Мета:** підкреслити важливість мультимодального діагностичного підходу до диференціації рідкісних ГС від інших субепітеліальних уражень, продемонструвати доцільність, безпеку й ефективність ендоскопічної підслизової дисекції при лікуванні гігантської кавернозної гемангіоми у шийному відділі стравоходу, а також надати оновлений огляд сучасних діагностичних і терапевтичних стратегій на основі останніх клінічних даних. **Клінічний випадок.** Описано клінічний випадок ГС у 57-річної жінки, яка звернулася зі скаргами на прогресуючу дисфагію під час вживання рідини. При ендоскопічному дослідженні виявлено велике м'якоеластичне горбисте ціанотичне підслизове утворення по задній стінці шийного відділу стравоходу на відстані 16–21 см від різців (50 мм у довжину), яке заповнювало до 2/3 просвіту страво-

ду, сплющувалося під тиском пристрою та відновлювало свою форму. Ендоскопічна ультрасонографія підтвердила наявність гетерогенного гіпоехогенного утворення в підслизовому шарі, без активного внутрішньоструктурного артеріального кровотоку. МСКТ-ангіографія виявила периферичні флеболіти, що додатково підтвердило діагноз кавернозної ГС. Було успішно проведено ендоскопічну підслизову дисекцію. Незважаючи на технічні труднощі, ураження було видалено *en bloc* без ускладнень. Гістопатологічне дослідження підтвердило кавернозну гемангіому (МКХ-О 9120/0). Пацієнтку було виписано в доброго стану на другий післяопераційний день. **Висновки.** Цей випадок ілюструє, що сучасна оперативна ендоскопія, зокрема ендоскопічна підслизова дисекція, є безпечною та ефективною органозберігаючою альтернативою радикальній хірургії при великих ГС, навіть у таких складних анатомічних ділянках, як шийний відділ стравоходу. Мультимодальна візуалізація (ендоскопічна ультрасонографія та МСКТ) має вирішальне значення для точного передопераційного планування.

**Ключові слова:** гемангіома стравоходу; підслизове утворення; ендоскопічна підслизова дисекція; ендоскопічна ультрасонографія; шийний відділ стравоходу

Шевцова О.М.

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

## Гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба та надлишкова маса тіла: сучасні уявлення про механізми формування. Роль метаболічних фенотипів ожиріння. Частина 1

**Резюме.** Гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) залишається однією з найпоширеніших хронічних патологій верхніх відділів травного тракту, поширеність якої зростає паралельно з глобальним збільшенням частоти надлишкової маси тіла, ожиріння та метаболічних порушень. Сучасні наукові дані свідчать, що взаємозв'язок між ГЕРХ і ожирінням не обмежується лише механічним впливом підвищеного внутрішньочеревного тиску, а формується внаслідок складної багаторівневої взаємодії метаболічних, запальних, гормональних і моторних механізмів. Особливу увагу останніми роками приділяють концепції метаболічних фенотипів ожиріння, яка дозволяє пояснити значну варіабельність клінічного перебігу ГЕРХ у пацієнтів з однаковими антропометричними показниками. Аналіз сучасних літературних даних демонструє, що саме метаболічно нездорові фенотипи ожиріння та метаболічно нездорова нормальна маса тіла асоціюються з найвищим ризиком ерозивного езофагіту, підвищеною кислотною та змішаною експозицією, порушенням моторики стравоходу, зниженням ефективності стравохідного кліренсу та рефрактерністю до стандартної терапії. Ключову роль у патогенезі відіграє вісцеральна жирова тканина як активний ендокринний та імунометаболічний орган, що через інсулінорезистентність, дисбаланс адипокінів, хронічне запалення низької інтенсивності та порушення гормональної регуляції сприяють ушкодженню мукозального бар'єра стравоходу та прогресуванню ерозивних форм захворювання. Метаболічний синдром і метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки розглядаються як незалежні модифікатори тяжкості перебігу ГЕРХ навіть після корекції індексу маси тіла. Узагальнені дані підтверджують доцільність фенотип-орієнтованого підходу до стратифікації ризиків і персоналізації ведення пацієнтів з ГЕРХ та надлишковою масою тіла.

**Ключові слова:** гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба; ожиріння; метаболічні фенотипи; вісцеральне ожиріння; метаболічний синдром; інсулінорезистентність

### Вступ

Гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) належить до найпоширеніших хронічних захворювань верхніх відділів травного тракту й залишається актуальною медико-соціальною проблемою у світі. За даними глобальних епідеміологічних оцінок на основі проєкту GBD, у 2021 р. кількість випадків ГЕРХ досягла приблизно 825–830 млн, що становить близько 10,0 % населення світу [1, 2].

Результати сучасних систематичних оглядів підтверджують, що частка дорослого населення з симптомами ГЕРХ, які виникають не рідше одного разу на тиждень, коливається в межах 10–20 % залежно від регіону, із тенденцією до подальшого зростання [3–5]. За прогнозами, до 2050 року поширеність ГЕРХ у всьому світі перевищить 1,2 мільярда випадків [2].

Паралельно упродовж останніх десятиліть у більшості країн світу фіксується стрімке зростання по-

ширеності надлишкової маси тіла, абдомінального ожиріння, метаболічного синдрому та метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП), що формує новий контекст для вивчення ГЕРХ [2, 6, 7]. Епідеміологічні дослідження та метааналізи переконливо показали, що ожиріння, особливо абдомінальне, пов'язане з підвищеним ризиком симптоматичної ГЕРХ, ерозивного езофагіту, стравоходу Барретта та аденокарциноми дистального відділу стравоходу [8–10]. Разом з тим сучасні уявлення про взаємозв'язок ГЕРХ та ожиріння істотно виходять за межі традиційного механічного підходу, відповідно до якого надлишкова маса тіла розглядалась переважно як джерело підвищеного внутрішньочеревного тиску. Роботи останніх років М. Masood та ін. [6], Т.І. Griadil та ін. [11], А.Г. Опаріна та ін. [12] продемонстрували, що патогенетичні зв'язки включають складну взаємодію механічних, моторних, метаболічних, гормональних та запальних механізмів, опосередкованих передусім вісцеральною жировою тканиною як активним ендокринним органом.

Сьогодні науковці все більше уваги приділяють концепції метаболічних фенотипів ожиріння, яка передбачає відмінності не лише у ступені накопичення жиру, а й у метаболічно здоровій або нездоровій жировій тканині. У цьому контексті розрізняють фенотипи метаболічно здорового ожиріння (МЗО), метаболічно нездорового ожиріння (МНО), метаболічно нездорової нормальної маси тіла (МННМ) та саркопенічного ожиріння (СО), кожен з яких має специфічний профіль інсулінорезистентності, дисліпідемії, системного запалення й гормональної регуляції [13–15].

Ретроспективні клінічні дослідження, проведені Т. Не та ін. [13–16], показали, що саме метаболічно нездорові фенотипи (МНО та МННМ) асоціюються з найбільшою частотою ерозивного езофагіту та патологічної кислотної експозиції стравоходу, тоді як МЗО характеризується суттєво нижчим ризиком, попри підвищений індекс маси тіла (ІМТ). Це зміщує акцент з абсолютних показників маси тіла на якісні характеристики метаболічного статусу й вісцерального ожиріння та вказує на необхідність мультифакторної стратифікації ризиків у пацієнтів із ГЕРХ.

Метаболічний синдром (МС), який поєднує абдомінальне ожиріння, артеріальну гіпертензію, атерогенну дисліпідемію та порушення вуглеводного обміну, розглядається як важливий модифікатор перебігу ГЕРХ. Великі популяційні дослідження в Азії та Європі продемонстрували асоціацію МС і його компонентів з підвищеною частотою симптоматичної ГЕРХ, ерозивного езофагіту та збільшенням часу кислотної експозиції за даними рН-моніторингу протягом 24 годин [17–19]. Крім того, аналіз Т. Не та ін. [20] підтвердив, що генетична схильність до МС та окремих його компонентів є причиною, яка пов'язана з підвищеним ризиком ГЕРХ, тоді як зворотний вплив виражений значно слабше. Важливою складовою частиною метаболічного фону у пацієнтів з ожирінням і ГЕРХ є МАСХП, яка асоційована з підвищеним ризиком

ГЕРХ навіть після корекції ІМТ [7, 21, 22]. Інші дослідження вказують на зв'язок симптомів ГЕРХ з МАСХП незалежно від ІМТ, що додатково підкреслює роль системних метаболічних порушень [23].

Науковці встановили, що ключовими ланками патомеханізмів є інсулінорезистентність, дисбаланс адипокінів (підвищення лептину, зниження адипонектину), підвищення рівнів прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ) та порушення продукції протизапальних медіаторів (IL-10). У комплексі це призводить до змін моторики стравоходу, підвищення частоти транзиторних релаксацій нижнього стравохідного сфінктера, порушення кліренсу стравоходу та ушкодження мукозального бар'єра [24–28].

Попри прогрес у розумінні взаємозв'язку ГЕРХ, ожиріння, МС та МАСХП, частина питань залишається не вирішеною. Зокрема, немає єдиної валідованої класифікації метаболічних фенотипів ожиріння, що ускладнює порівняння результатів різних досліджень та розробку узгоджених рекомендацій. Практично не вивченою залишається роль саркопенічного ожиріння та змін м'язової маси як можливих модифікаторів моторики стравоходу й перебігу ГЕРХ. Також бракує інтегральних досліджень, у яких одночасно оцінювали б склад тіла, цитокіновий та гормональний профілі, показники МАСХП, інструментальні характеристики ГЕРХ (ендоскопія, HRM, імпеданс-рН-моніторингу) та віддалені клінічні наслідки. Крім того, розроблені прогностичні моделі ризику ерозивного езофагіту та ускладнень ГЕРХ, як правило, не враховують повною мірою фенотипи ожиріння, маркери системного запалення й МАСХП, що зумовлює потребу в їх подальшій валідації та адаптації до персоналізованих схем лікування [20, 29].

Отже, актуальним питанням є аналіз сучасних наукових даних про гастроезофагеальну рефлюксну хворобу та надлишкову масу тіла, сучасні патомеханізми та роль метаболічних фенотипів ожиріння при перебігу захворювання та його ускладнень.

## Результати та обговорення

Поняття метаболічних фенотипів ожиріння набуло наукового значення упродовж останнього десятиліття, саме у 2022–2025 рр. почали з'являтися роботи, які системно демонструють зв'язок різних фенотипів з особливостями перебігу ГЕРХ. На відміну від традиційного поділу на групи залежно від ІМТ, сучасні підходи враховують метаболічний статус, ступінь інсулінорезистентності, вісцеральну жирову тканину, профіль цитокінів та наявність компонентів МС. Такий підхід дозволяє пояснити варіабельність ризиків та клінічних проявів ГЕРХ у пацієнтів з однаковим ІМТ, але різними метаболічними характеристиками.

### Класифікація фенотипів ожиріння: сучасні критерії та їх обмеження

Найбільш загальноприйнятою на сьогодні є класифікація, що включає чотири основні фенотипи: *metabolically healthy obesity* — метаболічно здорове ожиріння, *metabolically unhealthy obesity* — метаболіч-

но нездорове ожиріння, *metabolically unhealthy normal weight* — метаболічно нездорова нормальна маса тіла, *sarcopenic obesity* — саркопенічне ожиріння.

За даними сучасних літературних джерел встановлено, що, попри значну кількість досліджень, не існує універсальних критеріїв для визначення цих фенотипів. Автори подають різні порогові значення НОМА-IR, кількість показників МС, індекси для визначення абдомінального ожиріння (окружність талії (WC), індекс співвідношення талії та стегон (WHR), індекс накопичення ліпідів (LAP)), а також різні алгоритми оцінки вісцерального жиру (УЗД, КТ, МРТ, біоімпеданс). Ця гетерогенність визначень є суттєвим обмеженням для проведення метааналізів та порівняння результатів досліджень [13, 14, 30].

*Фенотип метаболічно здорового ожиріння* характеризується наявністю підвищеного ІМТ та/або підвищеної маси жирової тканини при відсутності компонентів метаболічного синдрому. Наукові дослідження вказували на відносно низький ризик серцево-судинних та гастроентерологічних ускладнень у цієї групи. У дослідженні Т. Не та ін. (2024) [13] було показано, що пацієнти з МЗО мають ризик ерозивного езофагіту, близький до такого в осіб із нормальною масою тіла без метаболічних порушень. Це вказує на те, що сам по собі підвищений ІМТ не є визначальним фактором ураження слизової стравоходу. Проте дані інших робіт демонструють, що частина осіб із МЗО має приховані прояви метаболічної дисфункції (підвищений рівень лептину, знижений адипонектин, початкова інсулінорезистентність), що може проявлятися у вигляді субклінічних симптомів ГЕРХ [31–33]. Таким чином, фенотип МЗО не можна розглядати як повністю здоровий, хоча клінічні прояви можуть бути менш вираженими.

*Метаболічно нездорове ожиріння: найвищий ризик ГЕРХ і ерозивного езофагіту.* МНО є найбільш патологічним фенотипом. Для нього характерна наявність ожиріння у поєднанні з інсулінорезистентністю, дисліпідемією, підвищеним артеріальним тиском, гіперглікемією та високим рівнем прозапальних цитокінів. Було встановлено, що МНО асоційований із найвищою частотою ерозивного езофагіту серед усіх фенотипів ожиріння [13–15]. Автори показали, що МНО має максимальний рівень кислотної експозиції (АЕТ), частіше супроводжується зниженням PSPW-індексу, асоційований із неефективною моторикою стравоходу (ІЕМ). Крім того, при МНО встановлюються високі значення TNF- $\alpha$ , IL-6, лептину та найнижче — адипонектину. Подібні результати були отримані в роботах Т. Не та ін. (2025, 2024) [15, 16]. Ці дані свідчать, що МНО — це фенотип, який має високий патогенетичний потенціал щодо розвитку тяжкого перебігу ГЕРХ та можливих ускладнень (стравохід Барретта, аденокарцинома).

*Метаболічно нездорова нормальна маса тіла: прихований фактор ризику.* Фенотип МННМ є одним із найбільш недооцінених у гастроентерології. Він характеризується нормальним або майже нормальним ІМТ на тлі інсулінорезистентності, дисліпідемії, високих рівнів TNF- $\alpha$  та IL-6, абдомінального ожиріння з низьким

загальним відсотком жиру. У дослідженні Т. Не та ін. (2024) [13] було встановлено, що пацієнти з МННМ мають ризик ерозивного езофагіту, близький до МНО, і значно вищий, ніж МЗО. Це фенотип, який зовні не відповідає клінічним уявленням про ризик ГЕРХ, але має високий рівень системного запалення. Подібні висновки підтверджують роботи з метаболічних когортних досліджень [14]. МННМ — важливий фенотип, оскільки його часто не виявляють при стандартному скринінгу.

*Саркопенічне ожиріння: недосліджений фенотип, що може впливати на моторику стравоходу.* СО розглядається як потенційно значущий, але недостатньо вивчений фенотип у контексті ГЕРХ. У теорії цей фенотип має найбільший потенціал для порушень моторики, проте фактичних даних щодо зв'язку СО і ГЕРХ дуже мало. В оглядовій роботі М. Masood та ін. (2023) [30] зазначено, що СО пов'язане з найвищим рівнем системного запалення та зниженням тону гладкої мускулатури. Встановлено, що поєднання надлишкової жирової маси з дефіцитом скелетної м'язової тканини супроводжується вираженою інсулінорезистентністю та хронічним запаленням низької інтенсивності, що створює передумови для порушення антирефлюксного бар'єра. Водночас на сьогодні не встановлено прямих асоціацій між саркопенічним ожирінням і показниками моторики стравоходу, частотою транзиторних релаксацій нижнього стравохідного сфінктера, параметрами кислотної експозиції або частотою ерозивних форм ГЕРХ, що визначає цей фенотип як перспективний напрям подальших досліджень.

### Клінічні особливості ГЕРХ, ерозивні та неерозивні форми у пацієнтів з надлишковою масою тіла

Клінічний перебіг ГЕРХ у пацієнтів з надлишковою масою тіла має низку специфічних особливостей, зумовлених поєднанням механічних, метаболічних, гормональних та нейровегетативних порушень. У таких хворих частіше спостерігаються як типові, так і атипівні симптоми ГЕРХ, причому інтенсивність і вираженість скарг нерідко перевищують аналогічні показники у пацієнтів з нормальною масою тіла [13, 14].

За сучасними даними, підвищений ІМТ та абдомінальне ожиріння асоціюються з більшою частотою та тривалістю епізодів печії, регургітації, дискомфорту або болю за грудиною. Механічний компонент, зумовлений збільшенням внутрішньочеревного та внутрішньощлункового тиску, призводить до частішого виникнення транзиторних релаксацій нижнього стравохідного сфінктера та збільшення об'єму шлункового вмісту, що сприяє посиленню рефлюксу. Таким чином, симптоми ГЕРХ у пацієнтів з ожирінням є наслідком не лише кислотної агресії, а й змішаних рефлюксів, які частіше призводять до вираженого дискомфорту [13, 14, 16].

Важливо підкреслити, що клінічна картина ГЕРХ у пацієнтів з надлишковою масою тіла нерідко відзначається значною варіабельністю. Частина хворих має яскраво виражені рефлюксні симптоми, що корелю-

ють із показниками моторних порушень та кислотної експозиції, тоді як інша група навіть за наявності ендоскопічно підтверджених ерозій може відзначати лише мінімальні суб'єктивні прояви. Така дисоціація зумовлена поєднанням зниженої вісцеральної чутливості, нейромодуляційних змін та адаптаційного потенціалу слизової оболонки стравоходу. Поряд із типовими гастроєзофагеальними симптомами у пацієнтів з надлишковою масою тіла частіше реєструють атипові прояви, включно з хронічним кашлем, дисфонією, больовим синдромом у верхній частині живота, відчуттям клубка в горлі, епізодами задухи або посиленням симптомів бронхообструкції. Встановлено, що у цієї категорії хворих частота позастравохідних проявів може бути вищою через поєднання кислотного та некислотного рефлюксу, а також підвищеної реактивності слизової оболонки дихальних шляхів [13–15].

Особливістю клінічного перебігу ГЕРХ у пацієнтів з надлишковою масою тіла є також тенденція до рефрактерності симптомів до інгібіторів протонної помпи (ІПП). Цей феномен пояснюється тим, що у хворих з ожирінням часто переважають змішані або газові рефлюкси, у патогенезі яких кислотний компонент відіграє менш значущу роль. До того ж вісцеральне ожиріння та запальні метаболічні зміни зумовлюють підвищену чутливість слизової та нейрональну дисфункцію, що також послаблює відповідь на стандартну терапію ІПП. Клінічні спостереження також свідчать, що пацієнти з надлишковою масою тіла частіше повідомляють про нічні симптоми ГЕРХ, що порушують сон і можуть асоціюватися з підвищеною частотою апное сну. Поєднання нічного рефлюксу й епізодів обструкції дихальних шляхів створює додатковий ризик травматизації слизової стравоходу та сприяє формуванню ерозивного езофагіту [34, 35].

Питання співвідношення ерозивної рефлюксної хвороби (erosive reflux disease, ERD/ерозивний езофагіт) та неерозивної форми (non-erosive reflux disease, NERD) у пацієнтів із надлишковою масою тіла й ожирінням залишається дискусійним. Більшість епідеміологічних робіт підтверджує зв'язок надлишкової маси тіла з підвищеним ризиком як ерозивного, так і неерозивного варіантів ГЕРХ, однак сила та характер цих асоціацій відрізняються залежно від фенотипу ожиріння, показників вісцерального жиру та супутніх метаболічних порушень. У низці досліджень продемонстровано, що надмірна маса тіла є більш надійним предиктором ерозивного ураження слизової оболонки, тоді як зв'язок з NERD має менш однозначний характер і значною мірою модулюється іншими факторами, включно з психоемоційним станом і вісцеральною гіперчутливістю [34].

У проспективному мультицентровому дослідженні, яке включало різні варіанти ГЕРХ, показано, що надмірна маса тіла та абдомінальне ожиріння асоціюються як з ерозивним езофагітом, так і з NERD, але сила зв'язку була вищою саме для ерозивної форми [35]. Схожі дані наведено E. Savarino та ін. [34], надлишкова маса тіла виявилася незалежним фактором ризику як ERD, так і NERD, однак відношення шансів для ерозив-

ної форми було статистично значно більшим, ніж для NERD, що автори інтерпретують як прояв дозозалежної ролі механічних та метаболічних факторів у формуванні структурного ураження слизової оболонки.

Ключове значення у диференціації ерозивних та неерозивних форм ГЕРХ у пацієнтів з ожирінням надається саме вісцеральному компоненту жирової тканини. Низка робіт показала, що об'єм абдомінального вісцерального жиру та співвідношення вісцеральної/підшкірної жирової тканини тісно пов'язані з ризиком ерозивного езофагіту незалежно від ІМТ. У дослідженні S.Y. Nam та ін. [36] збільшення вісцерального жиру за даними КТ асоціювалося з підвищеним ризиком ерозивного езофагіту та стравоходу Барретта. Подібні результати отримані S. Ohashi та ін. (2021) [37], які показали, що саме вісцеральне ожиріння, а не загальний ІМТ є ключовим незалежним фактором ризику розвитку ерозивного езофагіту у осіб середнього віку; автори наголошують, що висока площа вісцерального жиру асоціюється насамперед із ерозивними, а не з неерозивними формами ГЕРХ. Водночас існують дані, які демонструють вагому роль центрального ожиріння і в патогенезі NERD. У роботі K.J. Kim та ін. (2017) [35] центральне ожиріння, оцінене за окружністю талії та іншими антропометричними показниками, виявилось незалежним фактором ризику саме для NERD навіть за відсутності ендоскопічних ерозій. Автори дійшли висновку, що центральне ожиріння асоціюється з ГЕРХ не лише через механізми формування ерозій, а й через зміну чутливості стравоходу до кислотного рефлюксу та порушення моторики без обов'язкового структурного пошкодження слизової оболонки.

Ці положення частково підтверджуються дослідженнями, у яких проводили пряме порівняння характеристик ожиріння в групах пацієнтів з ерозивними та неерозивними формами ГЕРХ. У роботі R.A. Nurleili та ін. (2019) [38] у пацієнтів з ерозивною формою ГЕРХ показники товщини вісцерального жиру були статистично вищими порівняно з хворими на NERD, попри відсутність різниці в ІМТ. Такі дані свідчать, що вісцеральний компонент ожиріння може відігравати визначальну роль саме в трансформації неерозивної форми в ерозивну, тоді як загальна надмірна маса тіла більшою мірою відображає фоновий ризик рефлюксних симптомів. На окрему увагу заслуговують роботи, що аналізують вплив інсулінорезистентності та компонентів метаболічного синдрому на відмінності між ерозивною та неерозивною формами.

У дослідженні L. Vudiyani та ін. (2017) [39] продемонстровано вищі значення HOMA-IR у пацієнтів з ерозивною формою порівняно з NERD, при цьому різниця зберігалася після корекції за віком, статтю та ІМТ. Показано, що метаболічний синдром загалом асоціюється з підвищеним ризиком ГЕРХ, але дані щодо диференційованого впливу на ERD та NERD залишаються неоднорідними: у частині робіт метаболічний синдром виявився більш тісно пов'язаним із ерозивною формою, тоді як інші демонструють зіставні відношення шансів для обох варіантів.

Нові маркери метаболічних порушень також привертають увагу в контексті диференціації ерозивних та неерозивних форм. Так, тригліцерид-глюкозний індекс (TyG) у великому скринінговому дослідженні виявився пов'язаним як з ГЕРХ загалом, так і з ERD, при цьому у підгруповому аналізі зв'язок з ерозивною формою був вираженішим [40]. Однак більшість таких робіт не включає окремих аналіз NERD із урахуванням фенотипів ожиріння, що обмежує можливість прямого порівняння метаболічних профілів між цими групами.

Особливе місце посідають дослідження, що оцінюють метаболічні фенотипи ожиріння (МЗО, МНО, МНМ, СО) у зв'язку з ризиком ерозивного езофагіту. У ретроспективному дослідженні Т. Не та ін. встановлено, що саме метаболічно нездорові фенотипи (МНО і МНМ) асоціюються з найвищим ризиком ерозивного езофагіту, тоді як МЗО демонструє ризик, близький до такого в осіб з нормальною масою тіла [13]. Водночас ці автори не проводили окремого аналізу NERD у контексті фенотипів ожиріння, що створює суттєву прогалину: на сьогодні відсутні узгоджені дані щодо того, чи відрізняється частота NERD між МЗО та МНО і чи є неерозивна форма м'якшим проявом тих же метаболічних порушень, які за певних умов можуть призводити до розвитку ерозивного ураження.

У більшості клінічних досліджень пацієнтів з ГЕРХ поділяють на групи з ерозивною рефлюксною хворобою (ERD, erosive reflux disease/erosive esophagitis) та неерозивною формою (NERD, non-erosive reflux disease). Порівняння цих фенотипів демонструє суттєві відмінності за спектром факторів ризику, зокрема щодо розподілу жирової тканини, метаболічних порушень та вегетативно-поведінкових характеристик.

У проспективному дослідженні Ş. Arısoy та ін. (2023) [41] було обстежено 131 особу, серед яких у 105 пацієнтів підтверджено ГЕРХ, а 26 становили контрольну групу. Серед пацієнтів з ГЕРХ ерозивна форма була виявлена у 68 осіб (64,8 %), тоді як NERD — у 37 (35,2 %), що вже відображає тенденцію до більшої частоти ERD у групі з клінічно значущим рефлюксом. При цьому середні значення ІМТ та окружності талії статистично не відрізнялися між групами ERD, NERD та контролем (ІМТ для ERD —  $(28,16 \pm 3,73)$  кг/м<sup>2</sup>, NERD —  $(27,62 \pm 5,76)$  кг/м<sup>2</sup>, контроль —  $(27,95 \pm 1,62)$  кг/м<sup>2</sup>;  $p = 0,819$ ), що підкреслює важливість не так загального ожиріння, як його абдомінально-вісцерального компонента.

Найбільш виражені відмінності між ERD та NERD стосувалися саме показників вісцерального жиру та пов'язаних із ним антропометричних характеристик. За даними того ж дослідження, медіана показника вісцерального жиру (за біоімпедансним аналізом) у групі ERD становила 11,5 (6–27) умовних одиниць, тоді як у пацієнтів з NERD — 9 (1–21), а в контролі — 8 (3–18); різниця між ERD та NERD була статистично значущою ( $p = 0,001$ ), як і між ERD та контролем ( $p < 0,001$ ). Медіани безжирової маси тіла та м'язової маси також були вищими у групі ERD (FFM 56,75 проти 47,10 кг;  $p = 0,048$ ; м'язова маса 53,85 проти 47,70 кг;  $p = 0,047$ ),

що, ймовірно, відображає переважання чоловіків та осіб із більшою загальною масою тіла серед пацієнтів з ерозивними ураженнями стравоходу. У багатофакторній логістичній регресії саме вісцеральний жир та ступінь ожиріння залишалися незалежними предикторами ERD, з високою діагностичною цінністю порогового значення вісцерального жиру  $> 8,5$  (чутливість 88 %, специфічність 51 %) [41].

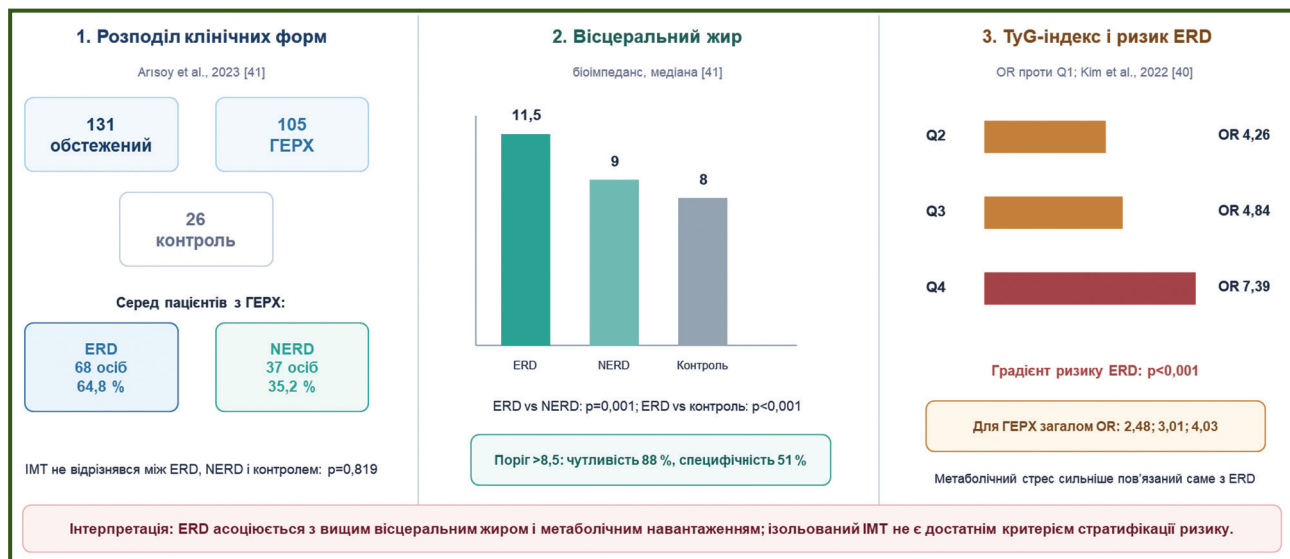
Ці результати узгоджуються з даними інших робіт, у яких вісцеральне ожиріння, а не лише ІМТ розглядається як ключова детермінанта ерозивної форми рефлюксної хвороби. У дослідженнях S. Ohashi та ін. (2021) [37] показано, що саме вісцеральне ожиріння (за площею вісцеральної жирової тканини за даними КТ) є незалежним фактором ризику розвитку рефлюкс-езофагіту в осіб середнього віку, тоді як субкутанний жир має значно слабший вплив.

Водночас є роботи, які не демонструють однозначних відмінностей між ERD та NERD за параметрами вісцерального жиру. Так, в індонезійському дослідженні R.A. Nurleili та ін. (2019) [38] не виявлено значущої різниці в товщині вісцерального жиру між групами ERD та NERD ( $p = 0,831$ ), хоча вісцеральний жир залишався асоційованим з ГЕРХ загалом. Це підкреслює неоднорідність результатів у різних популяціях, відмінності за методиками вимірювання та критеріями добору пацієнтів.

Заслуговує на окрему увагу зв'язок ерозивних уражень зі складною метаболічною дисфункцією, зокрема інсулінорезистентністю та атерогенними зрушеннями ліпідного профілю. У дослідженні K.J. Kim та ін. (2022) [40] вивчали асоціацію індексу TyG з ГЕРХ та ERD. Поширеність ендоскопічно підтвердженої ГЕРХ становила 5,8 %, а ерозивної форми — 0,8 %. Зі зростанням індексу TyG за квантилями ризик ГЕРХ збільшувався градієнтно: відношення шансів для ГЕРХ становило 2,48; 3,01 та 4,03 для квантилів Q2, Q3 та Q4 порівняно з Q1. Для ERD цей градієнт був ще вираженішим: OR 4,26; 4,84 та 7,39 відповідно для Q2, Q3 та Q4 ( $p < 0,001$ ). У багатофакторному аналізі TyG-індекс, чоловіча стать, ожиріння, куріння та артеріальна гіпертензія були незалежними предикторами як ГЕРХ, так і ERD, а сила асоціацій для ERD виявилася більшою, ніж для ГЕРХ загалом.

Цікаво, що в цьому ж дослідженні показано: при повторному обстеженні (дві ендоскопії та два вимірювання TyG) підвищення індексу TyG у пацієнтів з ГЕРХ було статистично значущо більшим, ніж у контрольній групі (медіана зросла з 9,3 до 9,7 у контролі;  $p = 0,001$ ), навіть після лікувальної корекції. Це дозволяє розглядати ERD як фенотип, тісніше пов'язаний із кумулятивним метаболічним стресом, ніж NERD (рис. 1) [40].

Низка досліджень свідчить, що ожиріння (за показниками обводу талії або співвідношення талія/стегна) є значущим фактором ризику навіть за відсутності ендоскопічних ерозій. Так, у роботі K.J. Kim та ін. (2017) [35] було показано, що центральне ожиріння істотно частіше зустрічається у групі NERD порівняно зі здоровим контролем, а його наявність асоціюється з підвище-



**Рисунок 1 — Клініко-метаболічні маркери диференціації ерозивної рефлюксної хвороби (ERD) та неерозивної рефлюксної хвороби (NERD) у пацієнтів із ГЕРХ та надлишковою масою тіла. Джерело: складено авторами за даними [40, 41]**

ним ризиком неерозивної рефлюксної хвороби. Проте більшість цих досліджень не диференціює пацієнтів за рівнем надлишкової маси тіла детально (наприклад, за ступенем ожиріння, вісцеральним/печінковим жиром, МАСХП тощо), що обмежує можливість прямої екстраполяції результатів на когорти з вираженим метаболічним ремодельованням.

**Психоемоційні та вегетативні розлади у пацієнтів із гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та надлишковою масою тіла**

Психоемоційні та вегетативні порушення розглядаються сьогодні як фундаментальні детермінанти клінічного фенотипу ГЕРХ, особливо в умовах супутньої надлишкової маси тіла. Накопичені за останні десятиліття дані свідчать, що ГЕРХ виходить за межі суто кислото залежного розладу та характеризується складною взаємодією між соматичними, нейровегетативними та психоемоційними механізмами. Надлишкова маса тіла, зокрема абдомінальний та вісцеральний жировий компонент, модифікує чутливість стравоходу, впливає на моторну функцію та змінює реактивність центральної нервової системи, що створює передумови для формування специфічних клінічних проявів ГЕРХ [9, 42, 43].

Зростання психоемоційної напруженості, тривожних та депресивних симптомів у пацієнтів з ГЕРХ підтверджено у численних клінічних дослідженнях. Встановлено, що показники тривоги та депресії за шкалами HADS вірогідно вищі у пацієнтів із ГЕРХ порівняно з контролем, причому їх рівень корелює з тяжкістю клінічних проявів та суб'єктивним сприйняттям печії. Психоемоційні розлади збільшують імовірність розвитку симптоматичної ГЕРХ незалежно від об'єктивних показників кислотної експозиції. Важливо наголосити, що у пацієнтів з ожирінням психоемоційні прояви нерідко поєднуються зі зниженою толерантністю до

соматичних відчуттів та підвищеною схильністю до катастрофізації симптомів, що посилює суб'єктивну інтенсивність дискомфорту [43].

Психоемоційні фактори тісно взаємодіють із вегетативною нервовою системою (ВНС), формуючи єдине патофізіологічне поле. Вегетативна дисфункція, зокрема домінування симпатичного тону та зниження парасимпатичної активності, визначає порушення моторики стравоходу, підвищення частоти транзиторних розслаблень нижнього стравохідного сфінктера (TLESR) та зниження ефективності стравохідного кліренсу. Як продемонстровано у роботі М. Не та ін. (2022) [43], варіабельність серцевого ритму (HRV), що є маркером вегетативної регуляції, вірогідно знижена у пацієнтів із ГЕРХ, а ступінь її порушення корелює із вираженістю симптомів.

Ожиріння поглиблює вегетативні порушення, створюючи багаторівневу дисфункцію, що впливає як на периферичні, так і на центральні механізми регуляції. Робота Zhang та ін. (2021) продемонструвала, що збільшення вісцеральної жирової тканини пов'язане зі значним зниженням HRV і посиленням симпатикотонії (p < 0,001), що формує сприятливий фон для виникнення TLESR та сенсорної гіперчутливості стравоходу. Таким чином, у пацієнтів з ожирінням психоемоційні та нейровегетативні механізми не лише співіснують, а й взаємно потенціюють один одного, впливаючи на прояви ГЕРХ навіть за відсутності значної кислотної експозиції.

Систематичний огляд X. Zhang та ін. (2021) [42] узагальнює, що ожиріння формує підвищену чутливість стравоходу до фізіологічних стимулів, що зумовлює виражені клінічні прояви ГЕРХ при нормальних показниках рН-метрії. Ця модель дозволяє припустити, що у пацієнтів з ожирінням ГЕРХ може виявлятися як нейросенсорний розлад із залученням центральних механізмів обробки больових стимулів, порушенням регуляції ВНС та психоемоційною дисрегуляцією.

## Висновки

Отже, психоемоційні та вегетативні порушення становлять інтегральну частину клінічного фенотипу ГЕРХ при надлишковій масі тіла, а їх глибина та взаємодія визначають тяжкість симптомів, відповідь на терапію та ризик хронізації процесу. Проте низка аспектів залишається недостатньо дослідженою, включаючи порівняльні характеристики цих порушень між ERD та NERD, вплив фенотипів ожиріння (МЗО, МНО, МНМ, СО) на нейровегетативний профіль та можливість використання HRV як інструменту стратифікації ризику рефрактерних форм ГЕРХ. Подальші дослідження у цьому напрямі є перспективними з огляду на оптимізацію персоналізованих підходів до лікування.

Таким чином, аналіз численних літературних джерел вказує на тісний зв'язок ГЕРХ та надлишкової маси тіла. Для ефективного ведення хворих з ГЕРХ та метаболічними порушеннями клініцисту потрібно враховувати форму ГЕРХ (ERD чи NERD) і, особливо, фенотипи ожиріння (МЗО, МНО, МНМ, СО). У першій частині даного огляду було також проаналізовано вплив психоемоційних та вегетативних розладів у пацієнтів з ГЕРХ та надлишковою масою тіла. Інші патогенетичні складники будуть детально проаналізовані у другій частині цього огляду.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність будь-яких конфліктів інтересів і власних фінансових інтересів, які можуть бути витлумачені як вплив на результати або розуміння рукопису.

## Список літератури

1. Mo L., Liu Z., Cao W., Gong H., Wu J., Lin M. et al. Global, regional, and national burden of gastroesophageal reflux disease (1990-2021): age-period-cohort analysis and Bayesian projections. *Front Public Health*. 2025. Vol. 13. P. 1576527. doi: 10.3389/fpubh.2025.1576527.
2. Chen L., Yang X., Hu M., Zhou L., Ding Y., Wang Z. et al. Global, regional and national burdens of gastroesophageal reflux disease from 1990 to 2021 and projections to 2050: a finding from the global burden of disease study 2021. *BMC Public Health*. 2025. Vol. 25(1). P. 3943. doi: 10.1186/s12889-025-25121-w.
3. Wickramasinghe N., Devanarayana N.M. Insight into global burden of gastroesophageal reflux disease: Understanding its reach and impact. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2025. Vol. 16(1). P. 97918. doi: 10.4292/wjgpt.v16.i1.97918.
4. Boulton K.H.A., Dettmar P.W. A narrative review of the prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Ann Esophagus*. 2022. Vol. 5. P. 7. doi: 10.21037/aoe-20-80.
5. Baklola M., Terra M., Badr A., Fahmy F.M., Elshabrawy E., Hawas Y. et al. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease, and its associated risk factors among medical students: a nation-based cross-sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2023. Vol. 23(1). P. 269. doi: 10.1186/s12876-023-02899-w.
6. Masood M., Low D., Deal S.B., Kozarek R.A. Gastroesophageal Reflux Disease in Obesity: Bariatric Surgery as Both the Cause and the Cure in the Morbidly Obese Population. *J Clin Med*. 2023. Vol. 12(17). P. 5543. doi: 10.3390/jcm12175543.
7. Leng X., Liao W.Z., Zheng F.P. Gastroesophageal reflux disease and non-alcoholic fatty liver disease: a two-sample Mendelian randomization combined with meta-analysis. *Sci Rep*. 2024. Vol. 14(1). P. 12633. doi: 10.1038/s41598-024-63646-z.
8. Xie M., Deng L., Fass R., Song G. Obesity is associated with higher prevalence of gastroesophageal reflux disease and reflux related complications: A global healthcare database study. *Neurogastroenterol Motil*. 2024. Vol. 36(4). P. e14750. doi: 10.1111/nmo.14750.
9. García Ruiz de Gordejuela A., Ibarzabal Olano A., Petrola Chacón C.G., González López Ó. Obesity related pathophysiological aspects favouring Gastroesophageal Reflux Disease. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2023. Vol. 101(Suppl 4). P. S3-S7. doi: 10.1016/j.cireng.2022.12.007.
10. El-Serag H.B., Thrift A.P. Obesity and Gastroesophageal Reflux Disease. In *The Esophagus* (eds J.E. Richter, D.O. Castell, D.A. Katzka, P.O. Katz, A. Smout, S. Spechler and M.F. Vaezi). 2021. doi: 10.1002/9781119599692.ch36.
11. Griadil T.I., Bezushko B.V., Dutko O.O., Lopit M.M. The clinical and pathogenetic manifestations of gastroesophageal reflux disease and obesity and approaches to their diagnosis, treatment, and prevention: current state of the problem (literature review). *Wiad Lek*. 2025. Vol. 78(4). P. 937-942. doi: 10.36740/WLek/203909.
12. Опарін А.Г., Федченко Ю.Г., Благовещенська А.В., Хоменко Л.О., Новохатня А.Є., Опаріна Т.М. та ін. Патологічні та біохімічно-молекулярні концепції коморбідного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ожиріння в осіб молодого віку. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2024. № 2. С. 70-80. doi: 10.15407/internalmed2024.02.070.
13. He T., Sun X.Y., Tong M.H., Zhang M.J., Duan Z.J. Association Between Different Metabolic Obesity Phenotypes and Erosive Esophagitis: A Retrospective Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024. Vol. 17. P. 3029-3041. doi: 10.2147/DMSO.S471499.
14. He T., Wang P., Wang L.X., Tong M.H., Duan Z.J. Relationship of different metabolic obesity phenotypes with reflux esophagitis: a propensity score matching analysis. *BMC Endocr Disord*. 2024. Vol. 24(1). P. 239. doi: 10.1186/s12902-024-01771-6.
15. He T., Su L.P., Song S.Z., Li Y.F., Wang L.X., Sun S.M. Associations of Metabolically Healthy Obesity with Gastroesophageal Reflux Disease and Ineffective Esophageal Motility. *Turk J Gastroenterol*. 2025. Vol. 36(6). P. 371-380. doi: 10.5152/tjg.2025.24351.
16. He T., Zhang M., Tong M., Duan Z. Comparison of Esophageal Dysmotility and Reflux Burden in Patients with Different Metabolic Obesity Phenotypes Based on High-Resolution Impedance Manometry and 24-h Impedance-pH. *Obes Facts*. 2024. Vol. 17(6). P. 629-640. doi: 10.1159/000541130.
17. Hsu W.H., Geng J.H., Wu P.Y., Huang J.C., Kuo C.H., Chen S.C. Metabolic syndrome is associated with gastroesophageal reflux disease in a large Taiwanese population study. *Int J Med Sci*. 2025. Vol. 22(7). P. 1555-1561. doi: 10.7150/ijms.109616.
18. Fu S., Xu M., Zhou H., Wang Y., Tan Y., Liu D. Metabolic syndrome is associated with higher rate of gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2022. Vol. 34(5). P. e14234. doi: 10.1111/nmo.14234.
19. Kallel L., Bibani N., Fekih M., Matri S., Karoui S., Mustapha N.B. et al. Metabolic syndrome is associated with gastroesophageal reflux disease based on a 24-hour ambulatory pH monitoring. *Dis Esophagus*. 2011. Vol. 24(3). P. 153-9. doi: 10.1111/j.1442-2050.2010.01118.x.

20. He T., Geng X., Lin X., Li Y., Duan Z. Association between gastroesophageal reflux disease and metabolic syndrome: a bidirectional two-sample Mendelian randomization analysis. *Arch Med Sci*. 2024. Vol. 20(5). P. 1715-1719. doi: 10.5114/aoms/193708.
21. Czigan Z., Lurje I., Tolba R.H., Neumann U.P., Tacke F., Lurje G. Machine perfusion for liver transplantation in the era of marginal organs — New kids on the block. *Liver Int*. 2019. Vol. 39(2). P. 228-249. doi: 10.1111/liv.13946.
22. Mikolasevic I., Poropat G., Filipic Kanizaj T., Skenderevic N., Zelic M., Matasin M. et al. Association between Gastroesophageal Reflux Disease and Elastographic Parameters of Liver Steatosis and Fibrosis: Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurements. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021. Vol. 2021. P. 6670065. doi: 10.1155/2021/6670065.
23. Khosravifar M., Rezaei M., Heydari R. Association of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms and Non-alcoholic Fatty Liver Disease by Eliminating the Body Mass Index Effect. *Govaresh*. 2021. Vol. 26(2). P. 108-112.
24. Alimi Y., Azagury D.E. Gastroesophageal Reflux Disease and the Patient with Obesity. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021. Vol. 50(4). P. 859-870. doi: 10.1016/j.gtc.2021.08.010.
25. Yuan S., Larsson S.C. Adiposity, diabetes, lifestyle factors and risk of gastroesophageal reflux disease: a Mendelian randomization study. *Eur J Epidemiol*. 2022. Vol. 37(7). P. 747-754. doi: 10.1007/s10654-022-00842-z.
26. Chandran S., Mohiuddin A., Cash E., Albert C., Kehdy F. The Inclusion of Voice Assessments to Aid Diagnostic and Surgical Decision Making for Patients With Laryngopharyngeal Reflux. *J Voice*. 2022. P. S0892-1997(22)00082-0. doi: 10.1016/j.jvoice.2022.03.016.
27. Ribolsi M., Guarino M.P.L., Tullio A., Cicala M. Post-reflux swallow-induced peristaltic wave index and mean nocturnal baseline impedance predict PPI response in GERD patients with extra esophageal symptoms. *Dig Liver Dis*. 2020. Vol. 52(2). P. 173-177. doi: 10.1016/j.dld.2019.09.011.
28. Prajapati S.K., Senthamizhselvan K., Murugesan R., Mohan P. Spectrum of esophageal manometry and 24-h pH impedance findings in non-erosive gastroesophageal reflux disease and response to phenotype-based treatment — A prospective observational study. *Indian J Gastroenterol*. 2025. Vol. 44(1). P. 64-71. doi: 10.1007/s12664-024-01659-2.
29. Ghoshal U.C., Sonthalia N., Roy A., Goenka M.K. Metabolic Syndrome and Gastroesophageal Reflux Disease: Clinical Remission With Treatment, Beyond an Epidemiological Association. *J Neurogastroenterol Motil*. 2025. Vol. 31(1). P. 1-2. doi: 10.5056/jnm24175.
30. Budiyan L., Purnamasari D., Simadibrata M., Abdullah M. Insulin Resistance in Gastroesophageal Reflux Disease. *Acta Med Indones*. 2018. Vol. 50(4). P. 336-342. PMID: 30631000.
31. Sleutjes J.A.M., Roeters van Lennep J.E., Boersma E., Menchen L.A., Laudes M., Farkas K. et al. Systematic review with meta-analysis: effect of inflammatory bowel disease therapy on lipid levels. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021. Vol. 54(8). P. 999-1012. doi: 10.1111/apt.16580.
32. Stepanov Y., Mosiychuk L., Tatarchuk O., Shevtsova O., Petishko O. Effects of visceral obesity on cytokine and hormonal regulation in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2023. Vol. 57(3). P. 135-140. doi: 10.22141/2308-2097.57.3.2023.551.
33. Mosiychuk L., Shevtsova O., Tatarchuk O., Petishko O. Characteristics of metabolic syndrome in the servicemen with erosive esophagitis in wartime conditions. *Gastroenterology*. 2024. Vol. 58(4). P. 234-239. doi: 10.22141/2308-2097.58.4.2024.633.
34. Savarino E., Zentilin P., Marabotto E., Bonfanti D., Inferred S., Assandri L. et al. Overweight is a risk factor for both erosive and non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis*. 2011. Vol. 43(12). P. 940-5. doi: 10.1016/j.dld.2011.07.014.
35. Kim K.J., Lee B.S. Central Obesity as a Risk Factor for Non-Erosive Reflux Disease. *Yonsei Med J*. 2017. Vol. 58(4). P. 743-748. doi: 10.3349/ymj.2017.58.4.743.
36. Nam S.Y., Choi I.J., Ryu K.H., Park B.J., Kim H.B., Nam B.H. Abdominal visceral adipose tissue volume is associated with increased risk of erosive esophagitis in men and women. *Gastroenterology*. 2010. Vol. 139(6). P. 1902-1911.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2010.08.019.
37. Ohashi S., Maruno T., Fukuyama K., Kikuchi O., Sunami T., Kondo Y. et al. Visceral fat obesity is the key risk factor for the development of reflux erosive esophagitis in 40-69-years subjects. *Esophagus*. 2021. Vol. 18(4). P. 889-899. doi: 10.1007/s10388-021-00859-5.
38. Nurleili R.A., Purnamasari D., Simadibrata M., Rachman A., Tahapary D.L., Gani R.A. Visceral fat thickness of erosive and non-erosive reflux disease subjects in Indonesia's tertiary referral hospital. *Diabetes Metab Syndr*. 2019. Vol. 13(3). P. 1929-1933. doi: 10.1016/j.dsx.2019.04.025.
39. Budiyan L., Purnamasari D., Simadibrata M., Abdullah M. Differences in the Insulin Resistance Levels Measured by HOMA-IR between Patients with Erosive and Non-Erosive Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*. 2017. Vol. 32(2). P. 139. <https://asean-endocrinejournal.org/index.php/JAFES/article/view/416>.
40. Kim Y.M., Kim Y., Kim J.H., Park J.S., Baik S.J., Chun J. et al. Triglyceride-glucose index is associated with gastroesophageal reflux disease and erosive reflux disease: a health checkup cohort study. *Sci Rep*. 2022. Vol. 12(1). P. 20959. doi: 10.1038/s41598-022-25536-0.
41. Arisoy Ş., Ergül B., Gül Ö., Oğuz D., Dindar Badem N. The effect of anthropometric and metabolic parameters on the development of erosive reflux disease in patients with gastroesophageal reflux disease. *Intercont J Int Med*. 2023. Vol. 1(2). P. 43-49.
42. Zhan J., Yuan M., Zhao Y., Zhang X., Qiao T., Ji T. et al. Abdominal obesity increases the risk of reflux esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2022. Vol. 57(2). P. 131-142. doi: 10.1080/00365521.2021.1994643.
43. He M., Wang Q., Yao D., Li J., Bai G. Association Between Psychosocial Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Neurogastroenterol Motil*. 2022. Vol. 28(2). P. 212-221. doi: 10.5056/jnm21044.

Отримано/Received 05.03.2026

Рецензовано/Revised 12.04.2026

Прийнято до друку/Accepted 08.05.2026 ■

**Information about the author**

Olena Shevtsova, Junior Research Fellow, Head of the Clinical Department of Gastrointestinal Diseases, Diet and Nutrition, Institute of Gastroenterology of NAMSU, Dnipro, Ukraine; e-mail: elene.shevtsova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9752-5983>

**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.

O.M. Shevtsova

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

**Gastroesophageal reflux disease and excess body weight:  
current understanding of the mechanisms of development.  
The role of metabolic phenotypes of obesity.  
Part 1**

**Abstract.** Gastroesophageal reflux disease (GERD) remains one of the most prevalent chronic disorders of the upper gastrointestinal tract, with a steadily increasing burden that parallels the worldwide rise in excess body weight, obesity, and metabolic disturbances. Accumulating evidence indicates that the association between GERD and obesity extends far beyond the traditional mechanical concept of increased intra-abdominal pressure and is mediated by a complex interplay of metabolic, inflammatory, hormonal, and motor mechanisms. In recent years, growing attention has been directed toward the concept of metabolic obesity phenotypes, which helps explain the marked heterogeneity in GERD manifestations among individuals with similar anthropometric characteristics. Analysis of current literature demonstrates that metabolically unhealthy obesity phenotypes and metabolically unhealthy normal weight are associated with the highest risk of erosive esophagitis, increased acid and mixed reflux exposure, impaired esophageal motility,

reduced esophageal clearance, and refractoriness to standard therapy. A central role in GERD pathogenesis is attributed to visceral adipose tissue acting as an active endocrine and immunometabolic organ. Through insulin resistance, adipokine imbalance, chronic low-grade inflammation, and altered hormonal regulation, visceral fat contributes to disruption of the esophageal mucosal barrier and progression toward erosive disease. Metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease are increasingly recognized as independent modifiers of GERD severity and clinical course, even after adjustment for body mass index. The accumulated evidence supports a phenotype-oriented approach to risk stratification and highlights the importance of personalized diagnostic and therapeutic strategies in patients with GERD and excess body weight.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease; obesity; metabolic phenotypes; visceral obesity; metabolic syndrome; insulin resistance

УДК 614.23+116-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.60.2.2026.732>

Чабан М.П.<sup>1</sup>, Шевцова З.І.<sup>2</sup>, Гапонов В.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Дніпропетровська обласна універсальна наукова бібліотека ім. Первоучителів слов'янських Кирила і Мефодія, м. Дніпро, Україна

<sup>2</sup> ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

<sup>3</sup> Дніпровський державний медичний університет МОЗ України, м. Дніпро, Україна

## Успіхи братів Вербових у медицині, літературі та малярстві

**Резюме.** У статті висвітлено життєвий шлях і професійну діяльність талановитих братів Вербових. Старший, Яків, започаткував медичну династію, став акушером-гінекологом. Земський лікар Сергій Вербов, опинившись в еміграції, зв'язок з батьківщиною відчував через спогади. У Парижі він опублікував свою мемуарну трилогію про дитинство, молодість і зрілість, поєднавши талант лікаря та письменника-мемуариста. Олександр Вербов заклав основи лікувального масажу. Михайло Вербов проявив себе в живописі та графіці.

**Ключові слова:** брати Вербови: Яків, Сергій, Олександр і Михайло; земський лікар; письменник-мемуарист; акушер-гінеколог; художник-графік; лікувальний масаж

### Вступ

Книги-спогади Сергія Вербова, надруковані в Парижі, описують типовий шлях лікаря, який опинився в еміграції. Дізнавшись про видання книги про Катеринослав письменника Михайла Шатрова «Город на трех холмах», наш емігрант захотів її отримати. Таке бажання виявилось не випадковим, адже його дитинство та юність минули в місті на березі Дніпра. Сергій Вербов

запропонував обмін: він вислав свою книгу Шатрову, а наш земляк — йому свою. Так у приватній бібліотеці М. Шатрова опинився томик емігранта С. Вербова (1956). У 2001 році за паризьким першодруком цей твір передрукувало видавництво «Дніпрокнига». Ось така передісторія появи в нашому краї книги лікаря-письменника Сергія Вербова.

### Походження

Вивчаючи родину Вербових, ми з'ясували, що серед них є декілька представників медичної професії, хоча її голова, Фридель (Федір) Абрамович, був юристом. Набувши достатнього досвіду, він став присяжним повірним і почав самостійну практику в Москві. У «Екатеринославском юбилейном листке» від 9 травня 1887 року надруковано список передплатників цієї газети. Серед них — Фридель Абрамович (батько нашого героя), який у 1904 р. працював у Катеринославі законовчителем єврейської віри в шестикласному та чотирикласному міських училищах (адреса: Острожна площа, будинок Зака Станкевича — район нинішньої облдержадміністрації). А ще серед передплатників газети значився Михайло Абрамович Вербов, вірогідно, дядько героя нашого нарису. Фридель Вербов мешкав з родиною в Катеринославі за адресою: вулиця Ливарна, 12. Неподалік



**Катеринославська класична чоловіча гімназія**  
Листівка початку ХХ століття

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2026

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2026

Для кореспонденції: Гапонов В.В., Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: v\_gaponov@ukr.net

For correspondence: Volodymyr Gaponov, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: v\_gaponov@ukr.net

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

містився ливарний завод, який виготовляв і ремонтував сільськогосподарську техніку. Фридель Абрамович із дружиною Малкою («Давидовою дочкою») мали п'ятеро синів і щонайменше двох дочок (Марію та Мину).

## Про Якова Вербова — акушера-гінеколога

Започаткував медичну династію в родині Вербових старший син Яків (1871–1930). Лікарем став у 1895 р. Згідно з «Російськими медичними списками» на 1910 і 1916 роки Яків працював асистентом Повивального інституту в Санкт-Петербурзі. Цей заклад був створений статутом імператора Павла в 1797 році за ініціати́ви та на кошти імператриці Марії Федорівни. У його створенні брав участь основоположник російського акушерства, лікар-енциклопедист Нестор Максимович Амбодик-Максимович, родом із села Веприк Гадяцького повіту Полтавської губернії. Цікаво, що псевдонім Амбодик з латинської означає «скажи двічі» (бо прізвище і по батькові збігаються). Після смерті Марії Федорівни імператор Микола I зробив Повивальний інститут державним, тобто імператорським. Опікункою (попечительською) стала велика княгиня Олена Павлівна (сестра царя Миколи I). З 1918 року це науково-дослідний інститут акушерства, гінекології та репродуктології імені Дмитра Оскаровича Отта.

Працюючи акушером-гінекологом, Яків Фриделевич (Федорович) намагався удосконалити надання медичної допомоги породіллям при пологах. Так, у 1912 році він розробив спеціальний черевний бандаж (пізніше названий його іменем) для прискорення пологів у період вигнання. За концепцією автора, дія бинта заснована на законі перистальтичних рухів матки. Накладання бинта Вербова проводилося при вторинній слабкості родових сил і розтягненні фасцій і м'язів черевної стінки. Протипоказаннями до його застосування були вади серця, захворювання нирок, загроза розриву матки, невідповідність розмірів таза і плода. Нині бинт Вербова не використовується у зв'язку зі значною кількістю ускладнень і наявністю більш ефективних методів лікування. Доктор медицини Я.Ф. Вербов — автор книги «Матка женщины и ее работа во время родов» (Москва — Ленінград, 1924. 204 с.). Він мав чин надвірного радника. Помер у 1930 році, похований на Новодівочому цвинтарі в Петербурзі.

## Земський лікар Олексій Вербов

Наступний із братів Вербових, Олексій Фриделевич (Федорович), народився в 1873 році в Павлограді. У 1893 р. закінчив Катеринославську гімназію, у списку випускників цього навчального закладу він фігурує як Аба-Езекіель [1]. 28 вересня 1893 року юнак вступив на медичний факультет Харківського університету. У 1898 році, після закінченні вишу, став лікарем, спеціалізувався з внутрішніх та очних хвороб. Згідно з «Російськими медичними списками» у 1910, 1916 роках працював земським лікарем у селах Садове, Тишанка Бобровського повіту Воронежської губернії. Саме туди до нього приїздив його брат Самуїл (Сергій) під час навчання в гімназії. Помер Олексій Вербов після 1924 року.



Могила Якова Вербова на Новодівочому цвинтарі



Дніпрові пороги. Світлина кінця XIX століття

## Лікар і мемуарист Сергій Вербов

Третій із братів, Самуїл (Сергій), народився 28 жовтня 1883 року в Павлограді. Первинну освіту він здобув у Катеринославській класичній гімназії. Свої враження про дитячі та юнацькі роки, навчання в гімназії він колоритно переповів у своїй книзі «По Днепру через пороги», яка вийшла в Парижі в 1956 році. Книжка написана живою художньою мовою. У ній багато цінних для нас деталей. Крім гімназистів, там виведено образ мудрого, досвідченого лоцмана. Книжка наповнена описами природи, місцевими легендами. Оповідь динамічна, читається на одному подиху.

Зі спогадів лікаря відомо, що в травні 1903 р. він отримав два атестати: на зрілість (з оцінками «добре» і «відмінно») і кондуїт (з оцінкою «три» за поведінку). Крім того, було вказано, що гімназист підбурював учнів не відповідати на уроках російської мови, за що дістав 24 години карцеру. Сергій Вербов уже зрілою людиною яскраво описав свої тодішні тривожні почуття. Відсиджувати в карцері йому довелося три вихідних дні по вісім годин. Особливих складнощів це не викликало: «цікава книга, меню не менш як з п'яти котлет зі смачним хлібом і фруктами, солодкий сон на парті між тим». Неприємною стала лише зустріч з учителем математики Маньковським. Гімназист пригадав, як цей учитель покарав його (на той час першокласника) за дитячі пустощі (взимку бешкетував під час гри в сніжки).



**Обкладинки книг С. Вербова «По Днепру через пороги» (Париж, 1956; «Дніпрокнига», 2001), «На врачебном посту в земстве» (Париж, 1961), «Люди, пути и тропы» (Париж, 1970)**

Сергій дуже хвилювався, як поставляться рідні до його двох атестатів. Маючи такий кондуїт, він міг не потрапити до числа студентів університету. Але все вийшло досить спокійно. Батько Сергія вирішив звернутися до свого давнього товариша Михайла Алексеєнка, який виявився опікуном навчального округу (раніше працював ректором Харківського університету). Він і владнав усе.

Настрій у випускника гімназії став піднесеним: відчуття свободи, готовність молоді сили долати життєві перешкоди. Попереду на нього чекала романтична поїздка з друзями по Дніпру серед величних дніпрових порогів.

Два старших брати Сергія були лікарями. Напевне, за їхнім прикладом і Сергій вирішив здобути медичну освіту. Юнак став студентом медичного факультету Харківського університету. Його студентські роки збіглися в часі з Першою російською революцією 1905–1907 років. Разом із друзями він був охоплений революційним настроєм. На другому курсі навчання, коли не було занять в університеті, Сергій Вербов працював у Катеринославській губернській земській лікарні у відділенні внутрішніх хвороб на посаді помічника лікаря.

Ще будучи студентом, він одружився — 8 червня 1906 року в Катеринославі, про що свідчить запис у метричній книзі. Його першою дружиною стала Олена Соломонівна Шрейдер (01.12.1887) — дочка катеринославського міщанина Соломона та його дружини Марії Ауєрбах (у дівоцтві). Олена народилася у Харкові та, можливо, мешкала там, коли зустрілася зі студентом Харківського університету Сергієм Вербовим. Дівчина цікавилася стоматологією і працювала «зубним лікарем» (відомо з документів при реєстрації шлюбу).

У травні 1909 р. юнак успішно закінчив вищий навчальний заклад і почав свою професійну діяльність земським лікарем у селі Соснівка Вольського повіту Саратовської губернії. Перші кроки початківця виявилися складними. Медичного персоналу не вистачало, побутові умови — недосконалі. На той час губернію поділили на 120 лікарських дільниць, територія кожної сягала приблизно 700 квадратних верст із населенням

22 тисячі жителів. Тоді ж почалася епідемія скарлатини. Свій досвід лікування цієї хвороби та використання протискарлатинозної вакцини медик описав у статтях [2].

Згодом молодий медик перейшов працювати в село Іванівку Балашовського повіту. Про початок лікарської діяльності він колоритно розповів у своїй книзі «На врачебном посту в земстве», виданій у Парижі в 1961 році.

З початком Першої світової війни наш герой пішов на фронт. Спершу служив старшим лікарем у кавалергардському полку. Після контузії не міг їздити верхи, тому його перевели до польового госпіталю, пізніше демобілізували. У 1916 р. він уже працює лікарем-спеціалістом Покровської общини в Петербурзі. За деякий час медика знову призвали до армії, але вже до Червоної, у 53 прикордонну дивізію, яка входила до складу армії Михайла Тухачевського. Під час бойових дій під Варшавою ця дивізія потрапила в оточення польських військ. Вирватися з ворожого кільця Вербову вдалося разом з козачим полком Гая. Юнаку дивом вдалося уникнути полону й перетнути польсько-німецький кордон.

Сергій Вербов опинився в Німеччині. У Берліні вирішив удосконалити хірургічну майстерність. Упродовж 20 років працював асистентом у професора Леопольда Каспера й одночасно займався приватною практикою як лікар-уролог. У 1920 роках нашому герою вдалося прослухати й високо оцінити лекції відомих медиків, які приїхали з Росії до Німеччини, зокрема Миколи Бурденка, Олександра Богомольця, Дмитра Плетньова та інших [3].

Серед пацієнтів Сергія Вербова були відомі постаті. Наприклад, колишній гетьман України Павло Скоропадський, який мешкав з родиною у Ванзее — західному передмісті Берліна. З ним медик познайомився ще під час Першої світової війни.

У 1935 році медик переїхав до Парижа, де продовжив займатися приватною практикою. Він брав участь у роботі товариства російських лікарів ім. Мечникова. У 1939–1940 роках читав лекції на загальнодоступних курсах медичних знань. Розширилося його знайомство і спілкування з російськими емігрантами. У Франції їх було значно більше, ніж у Німеччині.

Серед його пацієнтів вирізнявся видатний композитор і диригент Олександр Костянтинович Глазунов (1865–1936). Сергій Вербов писав: «Тяжело больной, он сохранял полную ясность мысли и особенно, вовсе не свойственную обычно таким больным, беспечность и добродушие. Далеко зашедший почечный склероз с большим количеством мочевины в крови означал по тому времени конечную стадию долгого почечного заболевания с неизбежным фатальным исходом в недалеком будущем. Больной, однако, не только сохранял удовлетворительное общее состояние, но, настроенный оптимистично, не докучал врачу вопросами о своей болезни и охотно беседовал на темы, отнюдь не медицинские» [4].

Душевні стосунки склалися між лікарем і поетесою, гумористкою, перекладачкою Надією Теффі (Надія Олександрівна Лохвицька). Жінка любила виступати перед публікою й виразно читати свої твори, незважаючи на незадовільний стан свого здоров'я.

Сергію Вербову довелося лікувати й великого Івана Буніна в останні роки життя. Лікар писав: «Следовало лишь видеть, с каким непрístupным выражением лица лежал этот академик, лауреат Нобелевской премии, в небольшой, запущенной комнате, обогревавшейся примитивной печкой, на неприбранной постели в заношенном пальто и шапке». При цьому він зберігав властиву йому «генеральську манеру говорить, виключаючу всяку інтимність» [3].

Серед пацієнтів нашого земляка були й російські емігранти першої хвилі: літературний критик і поет Сергій Маковський, піаніст і композитор Володимир Польша та інші видатні постаті.

Нам невідомо, що спіткало Сергія Вербова під час Другої світової війни. Але доля його дружини Олени виявилася трагічною. В офіційному запиті, датованому 22 червня 1957 р., вказано: за даними реєстраційного сертифікату Werboff Helena, 17 липня 1942 року вона потрапила з Берліну (Німеччина) до концентраційного табору Дрансі (Drancy) під Парижем. У 1941–1944 роках це було місце тимчасового перебування інтернованих паризьких євреїв. У 1976 році відкрито Меморіал депортації в Дрансі. Звідти жінку депортували до концентраційного табору смерті Аушвіц (Польща). Як свідчить Journal Officiel lois et decrets від 15 серпня 2002 року, французькою владою офіційно встановлено, що вона померла 28 вересня 1942 року в концтаборі Аушвіц (Польща), а не 23 вересня 1942 року в Дрансі (Сена). У самій Польщі концтабір спочатку називали «Освенцим», але нині використовується лише назва «Аушвіц», щоб провести максимально чітко розмежування між нацистським концтабором і давнім польським містом.

У повоєнний час Сергій Вербов продовжував писати мемуари. Так, у своїй третій книзі спогадів «Люди, пути и тропы», виданій у 1970 році в Парижі, подвижник розповів про життя семи інтелігентів — їхні життєві шляхи починалися по-різному, але всі вони у зв'язку з непередбаченими обставинами опинилися за межами батьківщини, у Парижі. Себе він вивів в образі Олексія Семеновича Нікудишина — лікаря-письменника. Примірник цієї книги дослідник Микола Чабан отримав з Австралії від свого знайомого.

Werboff, née Schroeder (Hélène) le 1<sup>er</sup> décembre 1887 à Karkow (Russie), décédée le 28 septembre 1942 à Auschwitz (Pologne) et non le 23 septembre 1942 à Drancy (Seine).

**Документ про переміщення Олени Вербової з Берліну до табору Дрансі 17 липня 1942 року**

ALLIED HIGH COMMISSION FOR GERMANY  
INTERNATIONAL TRACING SERVICE HEADQUARTERS  
APO 171 U.S. ARMY

Subject: III K 11a  
To: Reg.Nr.278 097

28 JUNI 1957

Flufen Suchamt  
Fluwar Fotokopie  
Bek-Auszug  
Bk-Bek-Auszug

REQUEST FOR CERTIFICATE OF INCARCERATION  
ANTRAG AUF INHAFTIERUNGSBESCHEINIGUNG

(Please answer every question very clearly and write in Block Letters.)  
(Bitte, jede Frage genau beantworten und in Blockchrift schreiben.)

DATE: 22.6.1957  
Datum:

INFORMATION ABOUT THE FORMER INMATE  
Angaben über den ehemaligen Inhaftierten.

1. NAME Name	Werboff	2. MAIDEN NAME Mädchenname	Schröder
3. FIRST NAME Vorname	Helene	4. SEX Geschlecht	weiblich
5. PRESENT NATIONALITY Jetzige Staatsangehörigkeit	verstorben	6. PREVIOUS NATIONALITY Frühere Staatsangehörigkeit	staatenlos
7. BIRTHDATE Geburtsdatum	1.12.1887	8. BIRTHPLACE Geburtsort	Krakow/Polen
FATHER'S NAME Name des Vaters	unbek.	MOTHER'S NAME AND MAIDEN NAME Name und Mädchenname der Mutter	Marie geb. Auerbach
9. LAST PERMANENT RESIDENCE BEFORE ENTERING THE CONCENTRATION CAMP Letzter ständiger Aufenthaltsort vor Eintritt in das Konzentrationslager			
a) LOCALITY Ort	Berlin	b) STREET Straße	---
c) COUNTRY Land	Deutschland	d) COUNTY Kreis	---
10. MARITAL STATUS IN CONC. CAMP Familienstand im Konz.-Lager	verh.	11. PROFESSION IN CONC. CAMP Beruf im Konz.-Lager	unbek.
12. INFORMATION ABOUT THE VARIOUS STAYS IN CONCENTRATION CAMPS Angaben über die verschiedenen Aufenthalte in Konzentrationslagern			
a) Above mentioned entered the Conc. camp Obengenannter wurde eingeliefert in das Konz.-Lager		KZ-Drancy	Prison No. Häftl. Nr.
on am	17.7.1942	coming from von	Berlin
b) Transferred to Conc. Camp Überstellt zum Konz.-Lager		unbek.	Prison No. Häftl. Nr.
on am	unbek.	unbek.	unbek.

See overleaf  
Siehe umseitig

Entsch.A 556 — Anfrage an IFS-Archiv  
Mat. 9499 F. Din A 4. 20.000. 5. 50 g

**Фрагмент Journal Officiel lois et decrets (15 серпня 2002 року, с. 1388) про смерть Олени Вербової (Шрейдер) у концтаборі Аушвіц 28 вересня 1942 року**



**Могила Сергія (Самуїла) Вербова і його другої дружини Софії Борисівни на цвинтарі Сент-Женев'єв-де-Буа під Парижем**

Помер Сергій Вербов у 1976 році, так і не побачивши більше батьківщину. Похований на російському кладовищі в Сент-Женев'єв-де-Буа під Парижем, в одній могилі з другою дружиною Софією Борисівною (1894–1970). Оскільки С. Вербов був після народження зареєстрований у синагозі, а похований у Франції під православним хрестом, можна припустити, що свого часу він вихрестився з іудаїзму в православну віру. У його житті, як і в багатьох наших співвітчизників, молодість і зрілість припали на період революційних переворотів і соціальних потрясінь. Ми вдячні, що свій зв'язок з батьківщиною він відчував через спогади. Результатом цього стала своєрідна мемуарна трилогія про дитинство, молодість і зрілість. Так в одній особі поєдналися талант лікаря і письменника-мемуариста.

### Олександр Вербов — засновник лікувального масажу

Олександр Федорович (Фриделевич) Вебров (1891–1977) — четвертий син Фриделя Абрамовича. Юнак вступив до Петербурзького університету, але за участь у студентських мітингах був виключений без права подальшого навчання в іншому російському вищому навчальному закладі. Це не зупинило юнака: він успішно вступив у Паризький медичний університет і закінчив його. У 1914 році виконував обов'язки хірурга Катеринославської земської лікарні. Із серпня того ж року став ординатором військового госпіталю тієї самої лікарні. У 1915–1916 роках працював у Москві [5].

Маючи бажання здобути вищу медичну освіту в Росії, вступив до Ростовського медичного інституту, який закінчив у 1920 р. Завідував ортопедичним відділенням Кавказького і Ростовського евакогоспіталів. З юнацьких

років цікавився функціональними методами лікування переломів кісток. У 1927 р. його обрали завідувачем кафедри ортопедії Інституту фізичної освіти ім. П.Ф. Лесгафта. У 1935 р. вчений керував біохімічною лабораторією Ленінградського інституту фізіотерапії. У 1937 р. отримав звання кандидата медичних наук. Полковник медичної служби, ортопед і травматолог Олександр Вербов став науковим керівником військових санаторіїв Криму. Здобув науковий ступінь доктора медичних наук. Останні роки життя провів у Кисловодську [6].

Олександр Вербов — автор понад 100 наукових праць з відновлювальної фізіотерапії та масажу. Його головна праця «Основи лікувального масажу» витримала численні видання. Фахівці користуються нею і в наш час.

### Михайло Вербов — маляр і графік

Михайло Вербов народився 21 січня 1900 року в Катеринославі. У 1919–1920 роках працював на шкіряній фабриці. Згодом служив у Червоній Армії. Після демобілізації в 1921 р. вступив до московського закладу вищої освіти «Вищі художньо-технічні майстерні». Згодом перевівся до Ленінграду й у 1925 р. закінчив навчання. Його дипломною роботою стали картина «Прачки» та малюнок «Покрівельник». Майстер творив у різних стилях, але особливо йому вдавалися портрети й пейзажі. Зі своїми друзями-митцями брав участь у численних виставках.

Михайло Федорович помер 11 серпня 1980 року у Ленінграді на вісімдесят першому році життя. Його твори знаходяться в музеях і приватних колекціях у Росії та за кордоном.

Отже, родина Вербохів досягла успіхів як у медицині, так і в мистецтві, давши письменника і художника.



**Засновник лікувального масажу  
Олександр Вербов**



**Живописець і графік Михайло Вербов**



Серед медиків Вербових нам трапився Володимир Якович Вербов (1886 р.н.). Лікарем став у 1912 р. За «Російським медичним списком» на 1916 рік він працював молодшим лікарем 6 Сибірського стрілецького полку в урочищі Новокиївське Приамурського військового округу.

Знана також постать Михайла Олександровича Вербова (1896–1996), який вивчав право в Петроградському університеті, а живопис — у відомого І.Ю. Рєпіна в Академії мистецтв. Михайло Вербов здобув славу знаного портретиста. У 1924 році митець емігрував до Франції, а в 1933 р. переїхав до США.

Вірогідних відомостей про зв'язок цих постатей з представниками дослідженого нами роду Вербових поки що не виявлено.

**Подяка.** Автори цієї статті висловлюють вдячність краєзнавцеві Олександрі Волоку за додаткову інформацію про рід Вербових і надані світлини.

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

## Список літератури

1. Chaban MP. *Birds from the nest of the Dnipro region*. Dnipro: Dniproknyga; 2005. 461 p. Ukrainian.
2. Vasylyev KK. *Memories of Dr. SF Verbov*. *Pryroda*. 2005;(7).
3. Samohvalova N. *Paths of destiny of Doctor Verbov*. *State Archives of the Saratov region*. *Archive newspaper* 44(272).
4. Verbov SF. *People, paths and tropes (Club of freelance intellectuals)*. Paris; 1970. 501 p.
5. Vasylyev KK. *The graduate's fortune of medical faculty of Kharkov Imperator University Dr. SF Verbov (1883-1976)*. *Journal of Karazin Kharkiv National University, Series: Medicine*. 2004;(9):96-100. Ukrainian.
6. Eremushkin MA. *The legend of massage Alexander Fedorovich Verbov*. *Massage, body aesthetics*. 2014;(1):4-6.

Отримано/Received 10.03.2026

Рецензовано/Revised 27.04.2026

Прийнято до друку/Accepted 02.05.2026 ■

### 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 own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

M.P. Chaban<sup>1</sup>, Z.I. Shevtsova<sup>2</sup>, V.V. Gaponov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dnipropetrovsk Regional Universal Scientific Library named after the first Slavic Teachers Cyril and Methodius, Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup> SI "Institute of Gastroenterology of NAMSU", Dnipro, Ukraine

<sup>3</sup> Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

## Success of the Verbov brothers in medicine, literature and painting

**Abstract.** The article presents the life path and professional activities of the talented Verbov brothers. The elder one, Yakiv, founded a medical dynasty, became an obstetrician-gynecologist. Zemstvo doctor Serhii Verbov, having found himself in emigration, felt his connection with homeland through memories. In Paris, he published his memoir trilogy about childhood, youth and maturity,

combining the talent of a doctor and a memoirist. Oleksander Verbov laid the foundations of the therapeutic massage. Mykhailo Verbov showed himself in painting and graphics.

**Keywords:** Verbov brothers: Yakiv, Serhii, Oleksandr and Mykhailo; zemstvo doctor; memoirist; obstetrician-gynecologist; graphic artist; therapeutic massage

Для нотаток



