



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

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

www.gastro.org.ua

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Том 60,
№ 3,
2026



www.mif-ua.com

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, № 3, 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



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Збірник наукових статей

Том 60, № 3, 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 № 7 від 31.08.2026 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.

Регістрація: ідентифікатор медіа R24-05636. 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. 11,16.
Тираж 3000 прим. Зам. 2026-gastro-101.

Видавець Заславський О.Ю.
oleksandrzaslavsky@gmail.com

Свідцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор — Степанов Юрій Миронович,

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

Редакційна колегія:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Відповідальний секретар:

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

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

© ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», 2026
© Заславський О.Ю., 2026

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Gastroenterologia
Collection of Scientific Articles

Volume 60, № 3, 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 7 dated 31.08.2026.

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 11,16.
Circulation 3 000 copies. Order 2026-gastro-101.

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)

Gubsk O.Yu., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department
of Therapy, Infectious Diseases and Dermatovenerology
at the Institute of Postgraduate Education of Bogomolets NMU
(Kyiv, Ukraine)

Didenko V.I., MD, DSc, PhD, Deputy Research Director
of SI “Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine”
(Dnipro, Ukraine)

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

Mosiichuk L.M., MD, DSc, PhD, Head of the Department
of Gastrointestinal Diseases, Dietology and Clinical Nutrition
of SI “Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine”
(Dnipro, Ukraine)

Osyodlo H.V., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department
of Military Therapy of Ukrainian Military Medical Academy
of the MoD of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Potabashniy V.A., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the
Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine of PGE
Faculty of Dnipro State Medical University (Kryvyi Rih, Ukraine)

Sirchak Ye.S., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department
of Propedeutics of Internal Disease of HSEI “Uzhhorod National
University” (Uzhhorod, Ukraine)

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

Kharchenko N.V., MD, DSc, PhD, Professor, Correspondence
Member of the NAMS of Ukraine, Head of the Department
of Gastroenterology, Dietology and Endoscopy of Shupyk
National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Khukhlina O.S., MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department
of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational
Diseases of HSEI of Ukraine “Bukovinian State Medical University”
(Chernivtsi, Ukraine)

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

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

Shypulin V.P., MD, DSc, PhD, Professor, Director of the National
Museum of Medicine of Ukraine, Head of the Department
of Internal Medicine 1 in Bogomolets National Medical
University, Honored Physician of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Executive secretary:

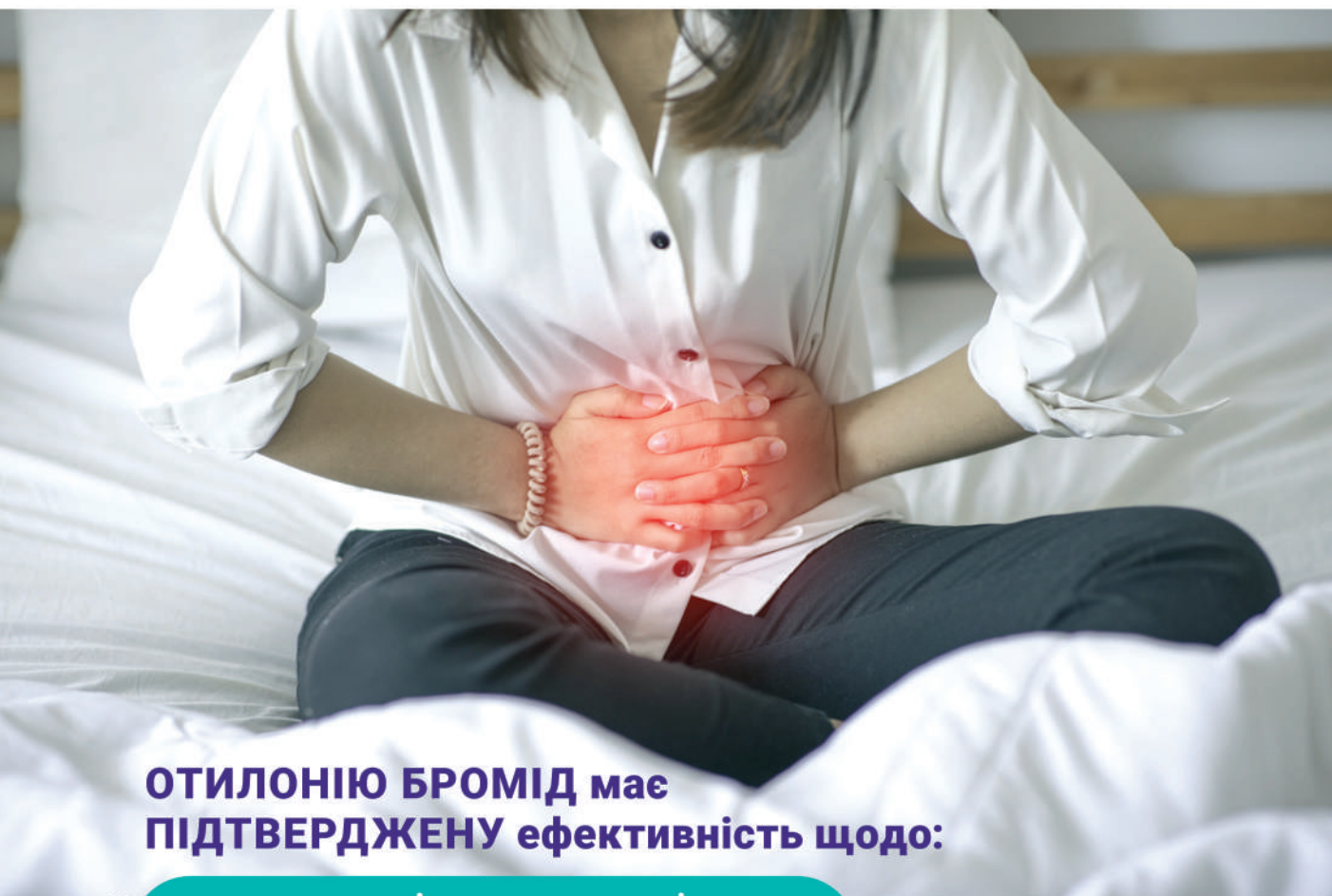
Natalia Zavhorodnia, MD, DSc, PhD, Senior Researcher, Head
of the Department of pediatrics gastroenterology, SI “Institute
of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine” (Dnipro, Ukraine)

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

© SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”, 2026
© Zaslavsky O.Yu., 2026

Спазмомен®

Отилонію бромід



**ОТИЛОНІЮ БРОМІД має
ПІДТВЕРДЖЕНУ ефективність щодо:**

зниження інтенсивності
та частоти болю у животі^{1, 2}

зниження ступеня
здуття живота^{1, 2}

профілактики
рецидиву симптомів²



Інформація² про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

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

Склад: діюча речовина: otilonium bromide; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить отилонію бромід 40 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Симптоматичне лікування синдрому подразненого кишечника (СПК) і спазмів дистальних відділів кишечника (ободової та прямої кишки), що супроводжуються болем, полегшення абдомінального болю, здуття живота та порушення перистальтики, зумовлених спазмом гладкої мускулатури дистальних відділів кишечника, у пацієнтів віком від 18 років. **Спосіб застосування.** Таблетки слід ковтати цілими та запивати склянкою води. Таблетки бажано приймати за 20 хвилин до їди. **Дози.** Рекомендована разова доза становить 1 таблетку 40 мг; рекомендована добова доза – 80–120 мг (1 таблетка 2–3 рази на добу). Доза залежить від клінічної картини та відповіді на терапію, призначати згідно з терапевтичними керівництвами з лікування СПК. Тривалість лікування: залежить від перебігу захворювання. Лікарям слід періодично оцінювати необхідність продовження терапії. **Протипоказання.** Наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Побічні реакції.** При проведенні клінічних досліджень лікарський засіб Спазмомен® добре переносився; повідомлялося про незначну кількість побічних реакцій, що за характером були подібними до реакцій при застосуванні плацебо/еталонного

лікарського засобу. **Особливості застосування.** Препарат слід застосовувати з обережністю при глаукомі, гіпертрофії передміхурової залози та при пілоростенозі. Препарат містить лактозу, тому він протипоказаний пацієнтам з дефіцитом лактази, вродженою галактоземією або синдромом мальабсорбції глюкози/галактози. **Категорія відпуску.** За рецептом.

¹ Clavé P, Tack J. Efficacy of otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a pooled analysis. Therap Adv Gastroenterol. 2017 Mar; 10(3):311–322.

² Інструкція для медичного застосування препарату Спазмомен®, Р.Л. № UA/7146/01/01, дата останнього перегляду: 03.08.2023.

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

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

UA-Spa-04-2026-V1-print, затв. 27.02.2026.

Зміст

Contents

Ювілеї

Юрій Миронович Степанов
(до 70-річчя від дня народження) 7

Jubilee

Yurii Myronovych Stepanov
(on the occasion of his 70th birthday) 7

Оригінальні дослідження

Патологія печінки
і жовчовивідної системи

Nurmurzaev Z.Z., Khamidov O.A., Rakhmanov K.E.,
Yusupaliyeva G.A., Navruzov R.R.
Сучасні радіологічні методи діагностики
та ефективність мініінвазивних технологій
у комплексному лікуванні хворих
на доброякісну механічну жовтяницю 9

Umarkulov Z.Z., Davlatov S.S.,
Shmirina K.V., Radjabova A.F.
Сучасні підходи до діагностики
та мініінвазивного лікування
ехінококозу печінки 15

Патологія кишечника

Господарський І.Я., Господарський А.Я.
Порівняльна ефективність застосування
різних терапевтичних схем рифаксиміну
у лікуванні симптоматичної
дивертикулярної хвороби 21

Стойкевич М.В., Недзвецька Н.В., Тарасова Т.С.
Коморбідність запальних захворювань
кишечника та метаболічного синдрому
у військовослужбовців:
психосоматичний та клінічний аспекти 27

Zhelyazkov K.
Фактори ризику і ризик-орієнтований підхід
до профілактики та діагностики
раку шлунка 33

Original Researches

Pathology of Liver
and Biliary Excretion System

Z.Z. Nurmurzaev, O.A. Khamidov, K.E. Rakhmanov,
G.A. Yusupaliyeva, R.R. Navruzov
Modern radiological diagnostic methods
and the efficacy of minimally invasive technologies
in the comprehensive treatment
of benign mechanical jaundice 9

Z.Z. Umarkulov, S.S. Davlatov,
K.V. Shmirina, A.F. Radjabova
Modern approaches to diagnosis
and minimally invasive treatment
of hepatic echinococcosis 15

Bowel Pathology

I.Ya. Hospodarskyy, A.Ya. Hospodarskyy
Comparative efficacy of different
rifaximin treatment schemes
in the treatment of symptomatic
diverticular disease 21

M.V. Stoikevych, N.V. Nedzvetska, T.S. Tarasova
Comorbidity of inflammatory bowel
disease and metabolic syndrome
in military personnel:
psychosomatic and clinical aspects 27

K. Zhelyazkov
Risk factors and a risk-oriented approach
to the prevention and diagnosis
of gastric cancer 33

Клінічний випадок

Степанов Ю.М., Сімонова О.В., Будзак І.Я.
Автоімунний гастрит: сучасні критерії
діагностики й ведення хворих.
Клінічні випадки 45

Пролом Н.В., Шевченко О.Д., Бабій О.М., Зелениук О.В.,
Тарабаров С.О., Адамська І.М., Мальцева О.А.
Підслизові утворення шлунка
як складна клінічна проблема.
Приклади ефективності ендоскопічної
ультразвукової діагностики 56

Case Report

Y.M. Stepanov, O.V. Simonova, I.Y. Budzak
Autoimmune gastritis: modern diagnostic
criteria and patient management.
Clinical cases 45

N.V. Prolom, O.D. Shevchenko, O.M. Babii, O.V. Zeleniuk,
S.O. Tarabarov, I.M. Adamska, O.A. Maltseva
Gastric subepithelial lesions
as a complex clinical problem.
Examples of the effectiveness
of endoscopic ultrasound diagnostics 56

Огляди та лекції

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.
Епігенетичний антифібротичний ефект експресії
довгих некодуючих РНК GAS5, MEG8, FLRL2
на розвиток фіброзу при стеатотичній
хворобі печінки, асоційованій
із метаболічною дисфункцією:
систематизований огляд 66

Шевцова О.М.
Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба
у пацієнтів з ожирінням: моторні,
імунометаболічні та мукозально-бар'єрні
механізми прогресування. Частина 2 76

Шипулін В.П., Неверовський А.В.
Діарея жовчних кислот як часта
недооцінена причина хронічної діареї:
сучасний підхід до ведення
в практичних реаліях (огляд літератури) 83

Reviews and Lectures

A.E. Abaturov, A.O. Nikulina
Epigenetic antifibrotic effect of expression
of long non-coding RNAs GAS5, MEG8, FLRL2
on the development of fibrosis
in metabolic dysfunction-associated
steatotic liver disease:
systematic review 66

O.M. Shevtsova
Gastroesophageal reflux disease
in patients with obesity: motor,
immunometabolic and mucosal barrier
mechanisms of progression. Part 2 76

V.P. Shypulin, A.V. Neverovskyi
Bile acid diarrhea as a common
underestimated cause of chronic diarrhea:
a modern approach to management
in practical realities (literature review) 83

Історія медицини

Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В.
Олександр Яворський:
лікар — дослідник броварства 89

History of Medicine

M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov
Oleksandr Yavorskyi:
a doctor — a researcher of brewing 89

Матеріали конференції

За матеріалами науково-практичної конференції
з міжнародною участю
«XIV наукова сесія
Інституту гастроентерології НАМН України.
Новітні технології в теоретичній
та клінічній гастроентерології» 93

Proceedings of the Conference

Based on materials from the research and practice
conference with international participation
“XIV scientific session of the Institute
of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine:
innovative technologies in theoretical
and clinical gastroenterology” 93

Юрій Миронович Степанов

(до 70-річчя від дня народження)



14 червня 2026 року виповнилося 70 років доктору медичних наук, професору, член-кореспонденту Національної академії медичних наук України, головному гастроентерологу та дієтологу НАМН України, заслуженому лікарю України, голові Асоціації по вивченню та лікуванню хвороб органів травлення в Україні, головному редактору журналу «Гастроентерологія» Юрію Мироновичу Степанову — відомому українському вченому, лікарю, організатору охорони здоров'я, педагогу й наставнику, чия багаторічна професійна діяльність нерозривно пов'язана з розвитком вітчизняної гастроентерології.

Юрій Миронович народився 14 червня 1956 року в с. Васильківка Дніпропетровської області. Після здобуття вищої медичної освіти професійний шлях пов'язав із внутрішньою медициною та гастроентерологією. У 1986 році захистив кандидатську, у 2002 році — докторську дисертацію за спеціальністю «Внутрішні хвороби», а у 2003 році йому було присвоєно вчене звання професора.

З 1989 року Ю.М. Степанов працював старшим науковим співробітником Дніпропетровського науково-дослідного інституту гастроентерології. Надалі його професійна діяльність поєднувала наукову, клінічну й педагогічну роботу: він працював асистентом, доцентом, завідувачем кафедри гастроентерології та терапії Дніпропетровської державної медичної академії. У 2011 році Юрій Миронович очолив ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», з діяльністю якого пов'язаний важливий етап розвитку української гастроентерологічної науки та спеціалізованої медичної допомоги.

Під керівництвом професора Ю.М. Степанова в інституті отримали розвиток нові наукові й клінічні напрями, зокрема дитячої гастроентерології, суттєво розширилися можливості сучасної інструментальної діагностики, мініінвазивної ендоскопії, хірургії та інтенсивної терапії. Значна увага приділена модернізації матеріально-технічної бази, впровадженню високотехнологічного облад-

нання та сучасних лікувально-діагностичних методик. У складних умовах воєнного часу розгорнуто сучасний напрям фізичної та реабілітаційної допомоги військовослужбовцям і цивільному населенню.

Спектр наукових інтересів Юрія Мироновича охоплює фундаментальні й прикладні проблеми сучасної гастроентерології. Вагомі дослідження присвячені перераковинним станам шлунка й механізмам їх формування, пошуку шляхів ранньої діагностики та персоналізованого ведення пацієнтів. Значний напрям наукових робіт пов'язаний із метаболічно асоційованими захворюваннями печінки, механізмами формування та прогресування фіброзу, визначенням діагностичних і прогностичних критеріїв та удосконаленням лікувальної тактики. Важливе місце у науковому доробку професора Ю.М. Степанова посідають дослідження хронічних запальних захворювань кишечника, спрямовані на удосконалення діагностики, визначення неінвазивних маркерів активності захворювання, прогнозування його перебігу й розроблення нових лікувальних технологій. Окремий напрям становлять дослідження патології підшлункової залози, нутритивного статусу й метаболічних порушень.

Від початку повномасштабної війни наукові пріоритети інституту закономірно доповнилися дослідженнями, що відповідають нагальним потребам держави та системи охорони здоров'я. Під керівництвом Юрія Мироновича вивчаються особливості нутритивного статусу та метаболічних розладів у військовослужбовців із захворюваннями органів травлення, гастроентерологічні наслідки воєнних дій, а також можливості вдосконалення діагностичної, лікувальної та реабілітаційної допомоги військовим і цивільному населенню. Наукові результати цих робіт мають не лише фундаментальне значення, а й безпосередню медичну та соціальну спрямованість.

Професор Ю.М. Степанов є автором 752 наукових праць, серед яких 11 монографій, 10 посібників, 32 методичні рекомендації та 27 патентів. Результати його досліджень широко представлені на наукових конференціях, з'їздах і семінарах в Україні та за її межами.

Невід'ємним складником діяльності Юрія Мироновича є формування наукової школи та підготовка нового покоління дослідників. Під його науковим керівництвом підготовлено 4 докторів, 16 кандидатів наук та 2 докторів філософії, він продовжує керувати дисертаційними дослідженнями молодих науковців. Професор Ю.М. Степанов є гарантом освітньо-наукової програми підготовки докторів філософії за спеціальністю «Медицина».

Юрій Миронович був головою спеціалізованої вченої ради при ДЗ «Дніпропетровська медична академія» та ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Під його головуванням за період з 2017 по 2021 р. у цій раді було захищено 33 кандидатські дисертації.

Послідовне поєднання власної дослідницької роботи з підготовкою наукових кадрів забезпечує збереження традицій української гастроентерологічної школи та її подальший розвиток.

Науковий досвід Юрія Мироновича органічно поєднується з експертною та організаційною діяльністю. Він бере участь у роботі мультидисциплінарних груп із роз-

роблення клінічних рекомендацій та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги пацієнтам із гастроентерологічною патологією, представляє українську медичну науку в міжнародному професійному середовищі, бере участь у спільних наукових проєктах із закордонними партнерами.

Професор Ю.М. Степанов очолює Асоціацію по вивченню та лікуванню хвороб органів травлення в Україні, бере активну участь у роботі Української гастроентерологічної асоціації та спеціалізованих учених рад. Він є членом провідних міжнародних гастроентерологічних і гепатологічних професійних об'єднань (ECCO, UEG, EASL, ESMO та ін.), що сприяє інтеграції української гастроентерології у світовий науковий простір.

Як головний редактор журналу «Гастроентерологія» Ю.М. Степанов послідовно працює над розвитком видання, підвищенням рівня представлених наукових досліджень, дотриманням міжнародних редакційних стандартів та розширенням присутності української гастроентерологічної науки у світовому інформаційному просторі. Включення журналу до міжнародної наукометричної бази Scopus стало важливим етапом його розвитку та результатом багаторічної спільної роботи редакції, авторів і наукової спільноти.

Юрій Миронович входить до складу редакційних рад у вітчизняних періодичних виданнях: «Медичні перспективи», «Сучасна гастроентерологія», «Запорізький медичний журнал», «Новини медицини та фармації», «Хірургія та колопроктологія», а також міжнародного видання «Journal of internal medicine: science & art» (США).

Багаторічна праця Ю.М. Степанова отримала високу державну та професійну оцінку. За вагомий особистий внесок у розвиток медичної науки, вдосконалення спеціалізованої гастроентерологічної допомоги, підготовку наукових і медичних кадрів йому присвоєно почесне звання «Заслужений лікар України». Юрія Мироновича нагороджено орденами «За заслуги» III та II ступенів, Почесною грамотою Верховної Ради України «За особливі заслуги перед Українським народом», відзнакою «Знак пошани Національної академії медичних наук України», орденом преподобного Агапіта Печерського НАМН України та іншими професійними й громадськими нагородами.

Сім десятиліть життя Юрія Мироновича — це роки невтомної праці, пошуку, відповідальності й служіння медицині. Його професійний шлях переконливо демонструє, що розвиток науки визначається не лише вагомістю отриманих результатів, а й здатністю формувати наукове середовище, підтримувати наступність поколінь, упроваджувати наукові здобутки у клінічну практику та відповідати на нові виклики суспільства.

Наукова й медична спільнота України, колектив ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» та редакційна колегія журналу «Гастроентерологія» щиро вітають Юрія Мироновича Степанова із 70-річним ювілеєм. Бажаємо міцного здоров'я, життєвої енергії, творчого довголіття, нових наукових ідей і вагомих здобутків, талановитих учнів та однодумців, родинного благополуччя і невичерпної наснаги для подальшої праці на благо української медичної науки.

3 ювілеєм, шановний Юрію Мироновичу!

Z.Z. Nurmurzaev¹, O.A. Khamidov¹, K.E. Rakhmanov¹, G.A. Yusupaliyeva², R.R. Navruzov³

¹ Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

² Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

³ Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Republic of Uzbekistan

Modern radiological diagnostic methods and the efficacy of minimally invasive technologies in the comprehensive treatment of benign mechanical jaundice

Abstract. Background. Benign mechanical jaundice (BMJ) is a clinically significant condition that determines the risk of disability and mortality across a broad spectrum of surgical patients. The use of modern radiological diagnostic methods combined with a differentiated staged approach prioritizing minimally invasive technologies can substantially improve clinical outcomes. The purpose was to improve the efficacy of comprehensive treatment for patients with mechanical jaundice through the priority use of minimally invasive technologies. **Materials and methods.** A retrospective analysis was conducted of 424 patients with BMJ treated between 2016 and 2024. The study group ($n = 296$, 2020–2024) received a differentiated staged approach with priority given to minimally invasive technologies; the control group ($n = 128$, 2016–2020) underwent conventional treatment. Diagnostic workup included ultrasound for all patients, MRI/MRCP ($n = 68$), ERCP ($n = 102$), PTCS ($n = 11$), and Doppler imaging. Statistical analysis employed the χ^2 test, with $p < 0.05$ considered significant. **Results.** Minimally invasive procedures were performed in 218 study group patients. Postoperative complications in the study group were 19.5 versus 26.6 % in controls; mortality was 4.05 versus 6.5 % ($p < 0.05$). Favorable long-term outcomes were achieved in 88.7 % of study group patients compared to 28.3 % in the control group. **Conclusions.** A differentiated surgical strategy prioritizing minimally invasive methods significantly reduces postoperative complications and mortality. Radiological modalities (ultrasound, MRCP) play a pivotal role both in the diagnostic phase and in guiding treatment decisions for BMJ.

Keywords: benign mechanical jaundice; minimally invasive technologies; radiological diagnosis; magnetic resonance cholangiopancreatography; endoscopic papillosphincterotomy; choledocholithiasis

Introduction

Mechanical jaundice (obstructive jaundice) is a clinico-pathological condition characterized by disrupted bile outflow from the biliary tract, leading to conjugation hyperbilirubinemia, cholestasis, and — when prolonged — to hepatic parenchymal damage and liver failure [1, 2]. The incidence of gallstone disease (GSD), the primary cause of BMJ, continues to rise worldwide: according to a systematic meta-analysis of 115 studies involving over 32.6 million individuals, the pooled prevalence of gallstone disease is 6.1 % (95% CI: 5.6–6.5 %), with choledocholithiasis identified as a complication in 10–20 % of patients with cholelithiasis [3].

Gallstone disease ranks among the leading gastrointestinal pathologies in Europe: median prevalence ranges from

5.9 to 21.9 %, with the highest rates in Norway (21.9 %) and eastern Germany (19.7 %) and the lowest in Italy (< 7 %) [4]. In the Netherlands, more than 100,000 new cases of symptomatic GSD are registered annually, with cumulative treatment costs of approximately 250 million euros, placing this condition among the top ten most prevalent and costly gastrointestinal disorders in the country [4]. Choledocholithiasis is the leading cause of BMJ in Western European countries, whereas malignant biliary disease is more commonly observed in Central and Eastern Europe [2]. The choice between ERCP and PTBD as drainage methods remains a subject of debate: a systematic meta-analysis of randomized clinical trials demonstrated comparable efficacy of both approaches in jaundice resolution, while ERCP offers a shorter hospital stay [5].

In the United States, gallstone disease develops in 10–15 % of adults during their lifetime, while the incidence of choledocholithiasis and cholangitis shows a steady upward trend: analysis of National Inpatient Sample data from 2005 to 2014 revealed an annual increase in hospitalizations for choledocholithiasis of 2.3 % and for cholangitis of 1.5 % [6]. ERCP has firmly established itself as the procedure of choice for choledocholithiasis, gradually replacing open common bile duct (CBD) exploration, although progressive advances in laparoscopic technologies provide an alternative strategy for select patient categories [6].

In Ukraine, obstructive jaundice remains one of the most challenging categories of patients in abdominal surgery. Ukrainian clinical centers have accumulated substantial experience with minimally invasive biliary decompression techniques: according to data from a multicenter prospective study (Bogomolets National Medical University, Kyiv), the complication rate following minimally invasive interventions is 2.2 times lower than after open surgery ($p < 0.05$) [7]. Given the strain on the country’s healthcare infrastructure, the development and standardization of staged treatment algorithms for BMJ has acquired particular practical significance. Surgeons in Kharkiv have demonstrated that antegrade endobiliary interventions reduce complications of reconstructive procedures from 27.3 to 18.2 % and mortality from 18.2 to 9.1 % [8].

In Central Asian regions, BMJ is primarily caused by choledocholithiasis, as well as parasitic lesions (echinococcosis), cicatricial strictures, and post-pancreatitic changes of the biliary tract [9]. In Uzbekistan, morbidity rates for hepatobiliary pathology remain consistently high due to dietary patterns, the widespread prevalence of gallstone disease, and a considerable proportion of parasitic liver and biliary tract lesions. Conventional open correction of BMJ is associated with a high frequency of postoperative complications and a prolonged recovery period, making the advancement of minimally invasive technologies a priority direction for regional surgery [9–11].

Under contemporary practice conditions, radiological modalities occupy a central position in the diagnostic

algorithm for BMJ. MRCP achieves diagnostic accuracy of up to 98 % in non-neoplastic biliary obstruction and serves as a safe non-invasive alternative to ERCP [10]. Ultrasound functions as the primary screening method, enabling assessment of the localization, nature, and level of obstruction, hepatic parenchymal status, and portal hemodynamics. When mechanical jaundice is accompanied by hepatic insufficiency, a differentiated staged approach involving preliminary minimally invasive decompression followed by definitive intervention after patient stabilization substantially improves both immediate and long-term outcomes [12, 13].

The purpose was to enhance the efficacy of comprehensive treatment for patients with mechanical jaundice through the priority application of minimally invasive technologies.

Materials and methods

This study was conducted at the Departments of Surgical Diseases and Radiology, Samarkand State Medical University, at the multi-specialty clinic of SamSMU. A total of 424 patients with BMJ were enrolled during the period 2016–2024. The study group comprised 296 patients (2020–2024) managed with a differentiated staged approach prioritizing minimally invasive technologies; the control group comprised 128 patients (2016–2020) treated with conventional methods.

The most frequent cause of BMJ was GSD complicated by choledocholithiasis (47.8 %). The distribution of etiological factors is presented in Table 1.

By severity: class A — 183 (43.1 %) (first 2–4 days, bilirubin up to 200 $\mu\text{mol/L}$, cholangitis in 16 %); class B — 157 (37.0 %) (6–10 days, bilirubin 60–200 $\mu\text{mol/L}$, SIRS); class C — 84 (19.9 %) (severe course, sepsis, encephalopathy, MODS). Signs of hepatic insufficiency: compensated — 79 (18.6 %), subcompensated — 90 (21.2 %), decompensated — 36 (8.5 %); hepatic encephalopathy — 27 (6.3 %).

The diagnostic algorithm was structured according to the principle of progressing from non-invasive to invasive methods. Comprehensive ultrasound was performed in all patients. MRCP was used in 68 patients (diagnostic accu-

Table 1 — Etiological factors of BMJ in the studied groups, n (%)

Primary diagnoses	Study group (n = 296)	Control group (n = 128)	Total (n = 424)
GSD. Choledocholithiasis	141 (47.6)*	62 (48.4)*	203 (47.8)
Stenosis of the major duodenal papilla	59 (19.9)	18 (14.0)	77 (18.1)
GSD. Choledocholithiasis. Mirizzi syndrome	9 (3.1)	8 (6.2)	17 (3.8)
Cicatricial strictures of bile ducts and formed biliary-digestive anastomoses	22 (7.4)	8 (6.3)	30 (7.0)
Parasitic jaundice (echinococcosis)	33 (11.1)	14 (10.9)	47 (11.1)
Biliary pancreatitis	10 (3.3)	8 (6.3)	18 (4.2)
Chronic pseudotumorous pancreatitis	4 (1.4)	3 (2.3)	7 (1.6)
Congenital anomalies of bile ducts	6 (2.0)	4 (3.1)	10 (2.4)
Duodenal ulcer penetrating into the ampulla and CBD	4 (1.4)	—	4 (0.9)
Postoperative jaundice	8 (2.7)	3 (2.3)	11 (2.6)

Note. * — $p < 0.05$ — statistically significant differences between groups (χ^2 test).

racy up to 98 % for non-neoplastic obstruction). ERCP was performed in 102 patients (choledochal dilation in 90.1 %, intrahepatic duct dilation in 87.2 %). PTCS was performed in 11 patients when ERCP was not feasible. Doppler imaging of portal circulation was conducted in all patients.

Ethical considerations. This study was conducted in accordance with the principles of the WMA Declaration of Helsinki (2013 revision). The protocol was approved by the local ethics committee of SamSMU. Written informed consent was obtained from all participants. Confidentiality of personal data was maintained at all stages.

Statistical analysis. Intergroup comparisons were performed using the χ^2 test. Statistical significance was set at $p < 0.05$. SPSS Statistics version 26.0 was used.

Research alignment. This work was carried out as part of the SamSMU research project “improving diagnostic and surgical treatment methods for abdominal organ diseases using modern minimally invasive technologies” (2022–2026).

Results

Ultrasound criteria for choledocholithiasis included the presence of concrements in the biliary tract and dilation of intrahepatic ducts. The most distinct sonographic pattern was observed in distal obstruction — in 89 % of cases, while in high biliary obstruction, duct dilation was detected in 87 % of cases. In hepatic echinococcosis complicated by mechanical jaundice, rupture of the echinococcal cyst into the bile ducts was identified in 47 (12.8 %) observations.

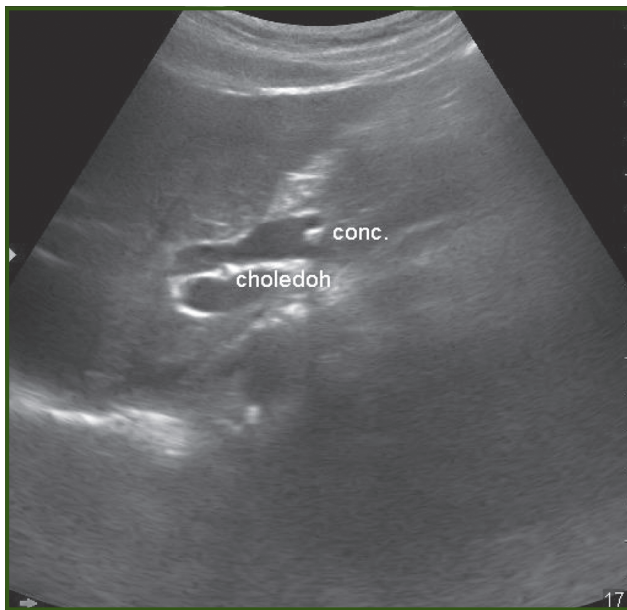


Figure 1 — Patient D., 56 years old. Ultrasound. Choledocholithiasis: hyperechogenic concrements with acoustic shadowing in the common bile duct lumen with intrahepatic bile duct dilation



Figure 2 — Patient R., 62 years old. Ultrasound. Intrahepatic bile duct dilation in high biliary obstruction: dilatation of second-to-third-order ducts, parallel channel sign

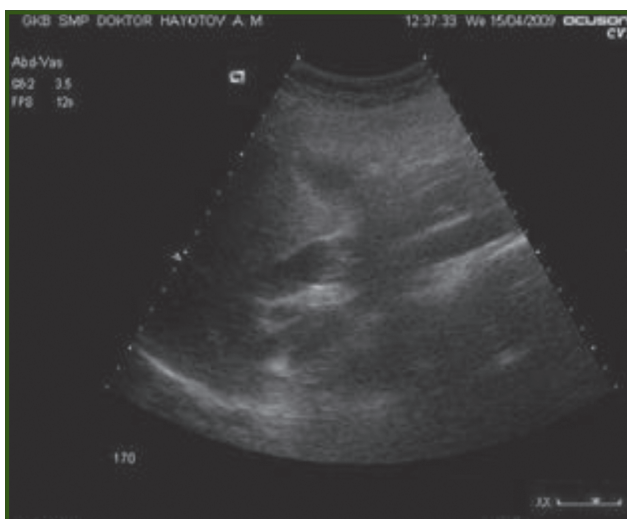


Figure 3 — Patient A., 23 years old. Ultrasound. Rupture of echinococcal cyst into bile ducts: hyperechogenic fragments of chitinous membrane in the lumen of dilated bile ducts

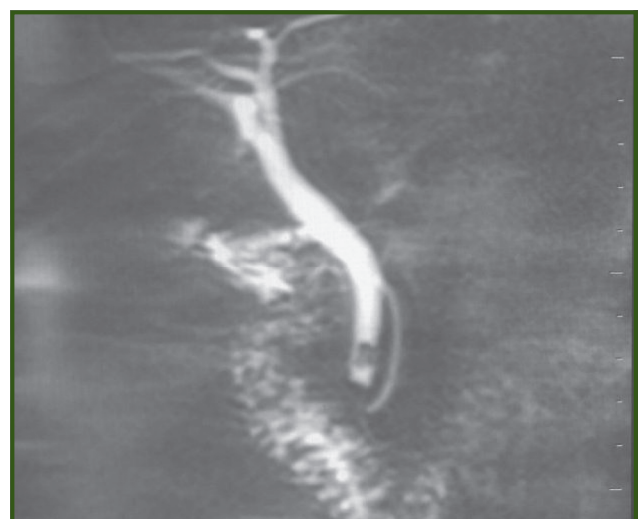


Figure 4 — Patient S., 53 years old. MRCP. Concrement of the distal choledochus: filling defect in the distal common bile duct approximately 1.5 cm in diameter with moderate upstream ductal dilation

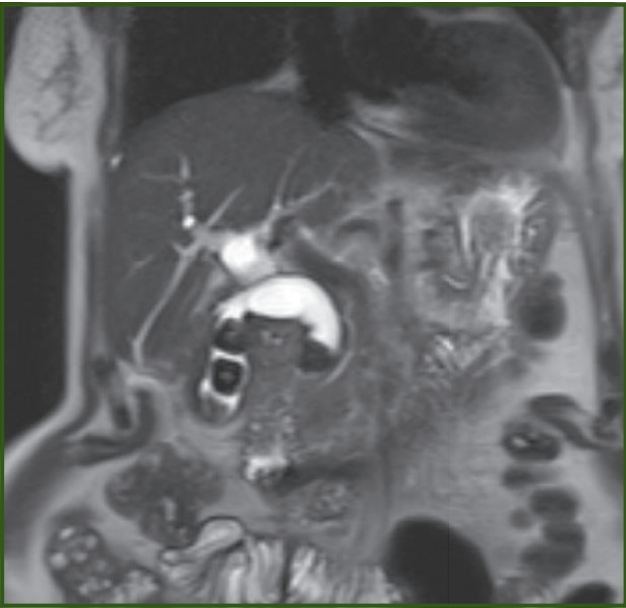


Figure 5 — Patient F., 62 years old. MRCP. Concrements in the hepatic duct lumen: multiple filling defects in the right and left hepatic ducts against a background of pronounced intrahepatic bile duct dilation

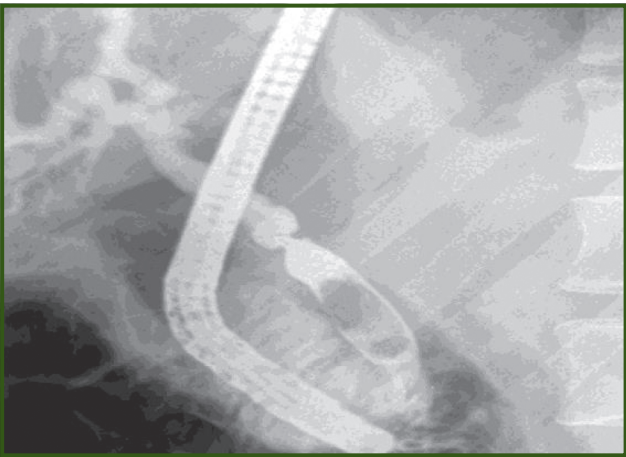


Figure 6 — ERCP. Patient J., 55 years old. Cicatricial stricture of bile ducts. Stone above the stricture zone: thread-like narrowing of the CBD lumen with dilated pre-stenotic segment and hyperdense concrement



Figure 7 — Patient G., 49 years old. PTCS. Common bile duct stricture "0": complete obstruction of the proximal CBD with sharp dilation of intrahepatic ducts

MRCP was applied in 68 patients with various etiological forms of BMJ, providing diagnostic accuracy of up to 98 % in non-neoplastic biliary obstruction and serving as a safe non-invasive alternative to ERCP [10]. ERCP was performed in 102 patients from the study group: concrements of varying size in the bile duct lumen were detected in 82.4 % of patients; solitary stones in 44.6 %, one to three stones in 57.7 %, and multiple stones in 61.5 %.

When ERCP was not feasible due to anatomical alterations, PTCS was employed in 11 patients with various patterns of biliary obstruction.

In the study group (n = 296), various operative interventions were performed. Minimally invasive decompressive procedures were performed in 218 patients. The nature of interventions is presented in Table 2.

In class A, radical EST was performed, followed by LC on days 3–5 after normalization of bile outflow. In classes B and C, minimally invasive echo-controlled interventions with NBD (EST or PTCS) were performed, followed by biliary passage restoration after stabilization. In 48 (16.3 %) patients, minimally invasive interventions were technically unfeasible. Conventional laparotomic operations were performed in 78 (24.6 %) patients.

Table 2 — Nature of minimally invasive decompressive interventions for BMJ in the study group (n = 218)

Type of intervention	No.	%
Endoscopic transpapillary interventions as monotherapy (n = 102)		
EPST	38	17.3
EST with lithoextraction	44	20.3
EST + NBD	14	6.4
LC + choledochal drainage	6	2.6
Two-stage interventions (n = 116)		
EPST + LC	46	21.1
EST with NBD + LC	6	2.6
PTCS + EST with lithoextraction	4	1.8
PTCS + CE + CDD	4	1.8
EST with lithoextraction + CE	16	7.3
EST. Extraction of EC elements with NBD + conventional echinococcectomy	18	8.2
EST with extraction of EC elements. NBD + atypical liver resection	2	0.9
PTCS with antegrade drainage of stricture zone + HJ	10	4.5
EST + removal of EC elements with NBD + echinococcectomy	4	1.8
EST with NBD + echinococcectomy	6	2.7
Total	218	100

Notes: EPST — endoscopic papillosphincterotomy; NBD — nasobiliary drainage; LC — laparoscopic cholecystectomy; PTCS — percutaneous transhepatic cholangiostomy; CE — cholecystectomy; CDD — choledochoduodenostomy; HJ — hepaticojejunostomy; EC — echinococcal cyst.

Overall, postoperative complications were recorded in 19.5 % of study group patients with a mortality rate of 4.05 %, which is significantly lower compared to the control group (26.6 % complications, 6.5 % mortality; $p < 0.05$). The most frequent complications following minimally invasive interventions were post-endoscopic pancreatitis (2.8 %) and bleeding (1.8 %).

Long-term outcomes (6 months to 5 years) in 66.1 % of the study group and 60.0 % of the control group demonstrated a clear advantage of minimally invasive methods: favorable results in 88.7 % of study group patients versus 28.3 % in controls. Unsatisfactory outcomes in the study group were associated with cholangitis recurrences, strictures, and post-operative hernias.

Discussion

Our findings confirm the efficacy of a differentiated staged approach in BMJ. The reduction in postoperative complications from 26.6 to 19.5 % and mortality from 6.5 to 4.05 % is consistent with data from Ukrainian clinics demonstrating a 2.2-fold decrease in complication rates with the use of minimally invasive decompression methods [7, 8, 14]. The identified correlation between portal vein blood flow velocity in classes B and C BMJ and the severity of bilirubinemia substantiates the role of Doppler imaging as a risk stratification tool [15].

The high diagnostic accuracy of MRCP (up to 98 %) in non-neoplastic biliary obstruction [16] confirms its priority over invasive methods at the primary diagnostic stage. The developed indications for selecting the type of intervention align with international data on the efficacy of ERCP as a first-line method in distal obstruction and PTBD in proximal blockage [5, 17, 18].

Conclusions

1. The diagnosis of BMJ requires a comprehensive approach utilizing modern non-invasive (ultrasound, MRCP) and invasive (ERCP, PTCS) methods, which enabled 73.64 % of study group patients to proceed to effective biliary decompression.

2. Doppler imaging revealed a significant decrease in maximum blood flow velocity in the portal vein in classes B and C BMJ, which correlates with the severity of bilirubinemia and serves as an indication for initiating treatment with minimally invasive techniques (EST with NBD, PTCS).

3. The application of a differentiated surgical strategy with pathogenetically grounded minimally invasive and open reconstructive methods enabled a reduction in postoperative complication rates from 26.6 to 19.5 % and mortality from 6.5 to 4.05 % ($p < 0.05$), improving clinical outcomes and quality of life for patients.

Future research directions. A promising direction is the standardization of selection criteria between ERCP and PTBD at various obstruction levels, taking into account portal hemodynamic parameters. Multicenter randomized studies are warranted to determine optimal time intervals for staged interventions in different BMJ classes. Of particular interest is the assessment of EUS-guided drainage methods as an alternative to PTBD in patients with failed ERCP.

Acknowledgments. The authors extend their gratitude to the staff of surgical departments and radiology services at the multi-specialty clinic of SamSMU for their assistance in organizing this study.

References

1. Liu JJ, Sun YM, Xu Y, et al. Pathophysiological consequences and treatment strategy of obstructive jaundice. *World J Gastrointest Surg.* 2023;15(7):1262-1276. doi: 10.4240/wjgs.v15.i7.1262.
2. Coucke EM, Akbar H, Kahloon A, et al. Biliary Obstruction. In: *StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2026 Jan.*
3. Wang X, Yu W, Jiang G, et al. Global Epidemiology of Gallstones in the 21st Century: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024 Aug;22(8):1586-1595. doi: 10.1016/j.cgh.2024.01.051.
4. Verdonk RC, de Reuver PR. "One-day, one-stay, and one-step" lessons from the Danish guidelines for the treatment of gallstone disease. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2023 Aug 1;12(4):607-610. doi: 10.1037/hbsn-23-307.
5. Pang L, Wu S, Kong J. Comparison of efficacy and safety between endoscopic retrograde cholangiopancreatography and percutaneous transhepatic cholangial drainage for the treatment of malignant obstructive jaundice: a systematic review and meta-analysis. *Digestion.* 2023;104(2):85-96. doi: 10.1159/000528020.
6. Li S, Guizzetti L, Ma C, et al. Epidemiology and outcomes of choledocholithiasis and cholangitis in the United States: trends and urban-rural variations. *BMC Gastroenterol.* 2023;23:254. doi: 10.1186/s12876-023-02868-3.
7. Kanikovskiy OYe, Karyi YV, Chereschniuk IL, et al. Minimally invasive and open methods of bile ducts decompression for the treatment of obstructive jaundice. *Reports of Vinnytsia National Medical University.* 2023;27(3):390-394. doi: 10.31393/reports-vnmedikal-2023-27(3)-06.
8. Boyko VV, Avdosyev YV, Yevtushenko DO, et al. Modern methods of treating patients with diseases of the biliary tract complicated by mechanical jaundice. *Kharkiv Surgical School.* 2023;(3):21-24. doi: 10.37699/2308-7005.3.2023.04.
9. Kang LM, Xu L, Yu FK, Zhang FW, Lang L. Advances in minimally invasive treatment of malignant obstructive jaundice. *World Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2024 Dec 27;16(12):3650.
10. Kumar A, Mohanty NR, Mohanty M, Dash S. Comparison of MRCP and ERCP in the evaluation of common bile duct and pancreatic duct pathologies. *Front Med Technol.* 2023 Jul 12;5:946555. doi: 10.3389/fmedt.2023.946555.
11. Davlatov SS, Rakhmanov QE, Saydullaev ZYa, Sherbekov UA. Algorithm for the management of patients with bile duct after cholecystectomy. *International Journal of Pharmaceutical Research.* 2020 Jul 2:1008. doi: 10.31838/ijpr/2020.SP2.004.
12. Amjad EC, McGarvey C, Snoddy C, Johnson M. Robotic-Assisted Repair of Bouveret Syndrome: A Minimally Invasive Approach to a Traditionally Open Operation — A Case Report and Literature Review. *Surgery Case Reports.* 2026 Apr 6:100203. doi: 10.1016/j.sycrs.2026.100203.
13. Antonini F, Valvano M, Troncone E, Galasso D, Montale A, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Lumen-Apposing Metal Stent Drainage in Benign Pancreatobiliary and Gastrointestinal Disease: Evolving Techniques and Clinical Outcomes. *Diagnostics.* 2026 Feb 9;16(4):522. doi: 10.3390/diagnostics16040522.
14. Abiha U, Banerjee DS, Mandal S. Demystifying non-invasive approaches for screening jaundice in low resource settings: a re-

view. *Frontiers in Pediatrics*. 2023 Nov 20;11:1292678. doi: 10.3389/fped.2023.1292678.

15. Prykhidko RA, Dudchenko MO, Kravtsiv MI, Zaiets SM, Ivashchenko DM, et al. A three-stage therapeutic and diagnostic algorithm in mechanical jaundice of different genesis and the most effective mini-invasive method of its treatment. *World Med Biol*. 2022;80:119-124. doi: 10.26724/2079-8334-2022-2-80-119-124.

16. Karyi YV, Androsov SI, Chereshniuk IL. Minimally invasive methods of biliary decompression in patients with obstructive jaundice. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2025 Sep 20;29(3):421-5. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2025-29(3)-10.

17. Davlatov S, Akramov A, Kamarova I, Azizova F, Bakaeva F, et al. Efficient intrusion detection model based on health care sector using LSTM based RNN. *Health Leadership and Quality of Life*. 2024(3):13. doi: 10.56294/hl2024.191.

18. Gupta A, Kumar A, Khera P. Jaundice prediction through non-invasive techniques: Issues and challenges. In: *2015 Annual IEEE India Conference (INDICON) 2015 Dec 17;1-5*. doi: 10.1109/INDICON.2015.7443196.

Received 15.04.2026

Revised 21.05.2026

Accepted 04.08.2026

Information about authors

Zafar Nurmurzaev, PhD, Acting Associate Professor, Department of Medical Radiology, Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan, e-mail: nurmurzaevzafar@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-1123-7574>

Obid Khamidov, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Medical Radiology for Postgraduate Education, Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan; e-mail: okhamidov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7458-3884>

Kosim Rakhmanov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery, Endoscopy and Anaesthesiology-Resuscitation, Faculty of Postgraduate Education, Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan; e-mail: kosim_raxmanov@sammu.uz; <https://orcid.org/0000-0002-3898-504X>

Gulnora Yusupaliyeva, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Medical Radiology 2, Tashkent State Medical University, Tashkent, Uzbekistan; e-mail: yusupaliyeva1972@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0768-6936>

Rustam Navruzov, Associate Professor, Department of Nuclear Medicine and Medical Radiology, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan; e-mail: rustam.navruzov.9191@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8848-0795>

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

Information about funding. This research was conducted without external funding.

Authors' contribution. Z.Z. Nurmurzaev — study concept, collection and analysis of clinical and radiological data, manuscript preparation; O.A. Khamidov — organization and analysis of radiation diagnostic data (ultrasound, MRI/MRCP, ERCP), manuscript editing; K.E. Rakhmanov — development of surgical strategy, performance of operations, final approval of the manuscript; G.A. Yusupaliyeva — scientific supervision, final approval of the manuscript; R.R. Navruzov — organization and analysis of radiation diagnostic data (ultrasound, MRI/MRCP, ERCP). All authors have reviewed the final version of the manuscript and agreed to its publication.

Use of artificial intelligence. Artificial intelligence was not utilized in the preparation of this manuscript.

Nurmurzaev Z.Z.¹, Khamidov O.A.¹, Rakhmanov K.E.¹, Yusupaliyeva G.A.², Navruzov R.R.³

¹ Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

² Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

³ Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Republic of Uzbekistan

Сучасні радіологічні методи діагностики та ефективність мініінвазивних технологій у комплексному лікуванні хворих на доброякісну механічну жовтяницю

Резюме. Актуальність. Доброякісна механічна жовтяниця (ДМЖ) є клінічно значущим станом, що визначає ризик інвалідності й смертності у широкого спектра хірургічних пацієнтів. Застосування сучасних радіологічних методів діагностики в поєднанні з диференційованим етапним підходом, який передбачає пріоритетне використання мініінвазивних технологій, може суттєво поліпшити результати терапії. **Мета:** підвищення ефективності комплексного лікування хворих на механічну жовтяницю шляхом пріоритетного застосування мініінвазивних методів. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз даних 424 осіб із ДМЖ, які отримали лікування у 2016–2024 рр. В основній групі (n = 296, 2020–2024) застосовували диференційований етапний підхід, віддаючи перевагу мініінвазивним технологіям, у контрольній (n = 128, 2016–2020) — традиційні методи. Діагностичні процедури включали ультразвукове дослідження в усіх пацієнтів, магнітно-резонансну томографію/магнітно-резонансну холангіопанкреатографію (n = 68), ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію (n = 102), черезшкірну

черезпечінкову холангіографію (n = 11) та доплерографію. Статистичний аналіз проводили із застосуванням критерію χ^2 ; статистично вірогідними вважали відмінності при $p < 0,05$. **Результати.** Мініінвазивні втручання виконані у 218 пацієнтів основної групи. Частота післяопераційних ускладнень в цій групі становила 19,5 % проти 26,6 % у контрольній, летальність — 4,05 проти 6,5 % ($p < 0,05$). Добрі віддалені результати зафіксовано у 88,7 % пацієнтів основної групи проти 28,3 % — контрольної. **Висновки.** Диференційована хірургічна тактика з пріоритетним застосуванням мініінвазивних методів вірогідно знижує частоту післяопераційних ускладнень і летальність. Радіологічні методи (ультразвукове дослідження, магнітно-резонансна холангіопанкреатографія) відіграють ключову роль як на етапі діагностики, так і під час вибору лікувальної тактики при ДМЖ.

Ключові слова: доброякісна механічна жовтяниця; мініінвазивні технології; радіологічна діагностика; магнітно-резонансна холангіопанкреатографія; ендоскопічна папілосфінктеротомія; холедохолітіаз

UDC 616.36-002.951.21-07-089

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.60.3.2026.734>

Z.Z. Umarmkulov¹, S.S. Davlatov², K.V. Shmirina¹, A.F. Radjabova³

¹ Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

² Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Republic of Uzbekistan

³ Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Modern approaches to diagnosis and minimally invasive treatment of hepatic echinococcosis

Abstract. Background. Hepatic echinococcosis remains a relevant surgical problem in endemic regions, including Uzbekistan. Improvement of the diagnostic algorithm and introduction of minimally invasive technologies enhance treatment efficacy and reduce complication rates. The purpose was to improve the efficacy of surgical treatment for hepatic echinococcosis and its complicated forms through the introduction and optimization of minimally invasive endovideosurgical and navigation-puncture technologies. **Materials and methods.** Treatment outcomes were analyzed in 448 patients with hepatic echinococcosis. The study group (n = 236) received minimally invasive endovideosurgical and navigation-puncture methods; the control group (n = 212) underwent traditional open surgery. Comprehensive diagnosis included ultrasound, CT, MRI, ERCP, portal circulation Doppler ultrasonography, and biochemical and serological investigations. Statistical analysis: χ^2 test, Mann-Whitney U test; $p < 0.05$. **Results.** Diagnosis was verified in 99.1 % of cases. Minimally invasive methods were employed in 65.3 % of the study group. Postoperative complications in the study group were 8.1 versus 24.1 % in the control group ($p < 0.05$). Recurrence rates: 6.7 % in minimally invasive interventions versus 12.3 % in open surgery ($p = 0.01$). **Conclusions.** Sequential application of ultrasound, CT, MRI and ERCP ensures accurate verification of cyst type and location. Differentiated surgical tactics employing minimally invasive methods combined with anthelmintic therapy and hepatoprotectors significantly reduces postoperative complication rates, recurrence and mortality.

Keywords: hepatic echinococcosis; minimally invasive surgery; diagnosis; portal blood flow; postoperative complications; recurrence

Introduction

Hepatic echinococcosis (HE) remains one of the most pressing medical and social problems of modern surgery, particularly in endemic regions. According to the Global Burden of Disease Study 2021 (GBD 2021), approximately 148,500 new cases of echinococcosis were recorded worldwide in 2021, with a total prevalence exceeding 633,000 cases; incidence rates showed a modest but steady increase from 7.37 to 7.69 per 100,000 population between 1990 and 2021 [1]. The disease is listed among WHO neglected tropical diseases and remains a significant cause of disability and reduced quality of life in low- and middle-income countries.

In the European Union and European Economic Area (EU/EEA), echinococcosis is recorded across the region, though prevalence varies considerably between countries. According to the European Centre for Disease Prevention and

Control (ECDC, 2024), in 2022 a total of 24 EU/EEA countries reported 731 confirmed echinococcosis cases, with a notification rate of 0.19 per 100,000 population [2]. Of confirmed cases, 299 (41 %) were caused by *E.granulosus* (cystic form) and 185 (25 %) by *E.multilocularis* (alveolar form). The highest incidence rates in 2022 were recorded in Lithuania (2.64 per 100,000) and Bulgaria (1.30 per 100,000); Germany and Bulgaria led in absolute numbers of cystic echinococcosis cases, accounting together for 62 % of all cases registered in the EU [2].

The KNOW-PATH systematic review (1997–2023) identified 4,207 cases of alveolar echinococcosis across 28 of 40 European countries during this period; historically endemic Austria, France, Germany and Switzerland accounted for 68 % of the total, while Lithuania, Poland and Slovakia contributed a further 21 % [3]. The mean annual incidence across Europe is 0.063 per 100,000 population, with an in-

creasing trend observed in almost all countries — both in traditionally endemic areas and newly identified foci. *E. multilocularis* is considered an emerging parasite in the region: over the past decade, alveolar echinococcosis cases have been documented for the first time in Croatia, Italy and Serbia [4].

Ukraine has moderate endemicity for echinococcosis. Two main circulation zones of *E. granulosus* have been identified within the country: the southern steppe zone, where sheep are the principal intermediate host, and the northern forest-steppe zone (Polissia), where pigs play the primary role in maintaining transmission [5]. Recent studies indicate that several Eastern European countries, including Ukraine, are showing increasing disease trends, although absolute figures remain relatively low compared with highly endemic states of Central Asia [3]. Diagnosis and surgical treatment of HE in Ukraine face additional challenges attributable in part to the burden on the country's medical infrastructure.

In Uzbekistan, echinococcosis remains highly prevalent, driven by the epidemiological and socioeconomic characteristics of the region [6, 7]. Classical open echinococectomy has long been the primary surgical treatment; however, it is associated with considerable surgical trauma, a high risk of postoperative complications and frequent recurrence [8, 9].

Over recent decades, the rapid development of minimally invasive technologies in abdominal surgery has led to the active introduction of minimally invasive endovideosurgical and navigation-puncture techniques in the treatment of HE [10, 11]. Modern laparoscopic, puncture-drainage and ultrasound/CT-guided interventions significantly reduce surgical trauma, blood loss, hospitalisation duration and recurrence rates [12, 13]. Nevertheless, a number of unresolved issues remain regarding the choice of the optimal intervention based on cyst size, location and morphological stage, the presence of biliary communications and suppurative complications [14].

It has been demonstrated that combining surgical treatment with albendazole anthelmintic therapy substantially reduces the risk of re-infection and improves long-term outcomes [15]. This underscores the necessity of a comprehensive multidisciplinary approach integrating minimally invasive technologies and pharmacological therapy.

The purpose was to improve the efficacy of surgical treatment of hepatic echinococcosis and its complicated forms through the introduction and optimisation of minimally invasive endovideosurgical and navigation-puncture technologies.

Materials and methods

The study was conducted at the Department of Surgical Diseases and Radiology of Samarkand State Medical University. A total of 448 patients with hepatic echinococcosis who underwent comprehensive diagnosis and surgical treatment at the clinical bases of the department were included. Patients were divided into two groups: the study group — 236 patients (minimally invasive endovideosurgical and navigation-puncture methods); the control group — 212 patients (traditional open surgery and conventional diagnostic approaches). Rural residents predominated among those examined — 67.2 %; urban residents — 32.8 %. Males accounted for 47.1 %, females — 52.9 %. The highest incidence was observed in the 18–40 age group (62.5 %). Echinococcal cysts were most frequently located in the right hepatic lobe (74.4 %), less

commonly in the left (14.9 %) or both lobes (10.6 %). Comprehensive diagnostics included clinical and laboratory evaluation, ultrasound examination (all patients), CT (33.1 %), MRI (21.2 %), ERCP, portal circulation Doppler ultrasonography, and biochemical and serological investigations. Cyst dimensions ranged from 30 to over 200 mm; giant forms were recorded in 7.4 % of patients. Echinococcal lesions were classified according to WHO types CL and CE1–CE5.

Ethical aspects. The study was conducted in accordance with the ethical principles of biomedical research and the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2013 revision). The study protocol was approved by the local ethics committee of Samarkand State Medical University. Written informed consent was obtained from all participants prior to enrolment. Patient confidentiality was maintained throughout all stages of the study.

Statistical analysis. Intergroup differences were assessed using the χ^2 test (categorical variables) and the Mann-Whitney U test (continuous data). The significance level was set at $p < 0.05$. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics version 26.0.

Research plan compliance. This work was conducted within the research plan of Samarkand State Medical University under the topic “Improvement of diagnostic and surgical treatment methods for abdominal diseases using modern minimally invasive technologies” (2022–2026).

Results

Both uncomplicated and complicated forms of HE were identified, including cyst suppuration, obstructive parasitic jaundice, rupture into the abdominal and pleural cavities, and recurrent disease (Table 1).

Combined use of ultrasound, CT and MRI enabled diagnosis verification of HE and its complicated forms in 99.1 % of cases. Biochemical investigations demonstrated signs of endogenous intoxication, leukocytosis, eosinophilia, anaemia, and elevated bilirubin, AST, ALT, C-reactive protein and procalcitonin levels, the severity of which correlated with disease severity and complication type.

Doppler ultrasonography demonstrated a relationship between arterial and portal haemodynamic disturbances and cyst dimensions. Cysts exceeding 10 cm in diameter caused pronounced blood flow changes and parenchymal damage. Portal system volumetric blood flow allows prediction of organ failure: low flow (< 480 ml/min) — high risk; medium (700–1,120 ml/min) and high ($> 1,120$ ml/min) — favourable prognosis (Table 2).

In the study group, a differentiated surgical strategy was applied. The laparoscopic technique was employed for cysts up to 10 cm in diameter located predominantly in segments II–VI of the liver, with adherence to antiparasitic principles. Contact germicides were used (80% glycerol, 75% ethyl alcohol). Mean operative duration was 115 min, mean blood loss 255 ml. The types of minimally invasive interventions performed are presented in Table 3.

Radical and conditionally radical interventions accounted for 27.3 %, including total and subtotal pericystectomies and marginal hepatic resection. Postoperative complications were observed in 24.1 % of control group patients, predominantly of a purulent-inflammatory nature (Fig. 1–3).

Table 1 — Distribution of HE patients according to complication type (n = 448)

Complications	Study group (n = 236)		Control group (n = 212)	
	abs.	%	abs.	%
No complications	72	30.4	63	29.7
Suppuration of echinococcal cyst	68	28.8	63	29.7
Obstructive jaundice (total)	65	27.5	57	26.8
— rupture of EC into bile ducts	51	21.6	46	21.7
— compression of bile ducts by cyst	14	5.9	11	5.2
Rupture of EC into abdominal cavity	9	3.8	15	2.3
Rupture of EC into thoracic cavity	2	0.8	1	0.5
Recurrent echinococcosis	20	8.4	23	10.8
Total	236	100.0	212	100.0

Note. $P < 0.05$ compared with study group indicators (χ^2 test).

Table 2 — Portal circulation haemodynamic parameters during intraoperative duplex scanning

Parameter	Cysts > 15 cm (n = 15)	Cysts 10–15 cm (n = 20)	p
PV diameter, mm	9.2 ± 2.8	8.4 ± 1.4	< 0.05
Vmean, cm/s	21.2 ± 1.5	20.4 ± 2.8	
Vvol, ml/min	1062.3 ± 382.1	1005.4 ± 376.1	

Notes: PV — portal vein; Vvol — volumetric blood flow velocity; p — statistical significance of differences (Mann-Whitney U test).

Table 3 — Types of minimally invasive interventions in study group patients with HE and its complications (n = 236)

Type of minimally invasive intervention	Abs.	%
Open echinococcectomy via mini-access	60	25.4
Percutaneous transhepatic puncture-drainage + laparoscopic echinococcectomy (LEE)	7	2.9
Percutaneous transhepatic puncture-drainage + open echinococcectomy	9	3.8
Percutaneous transhepatic puncture-drainage (definitive method)	12	5.1
Laparoscopic echinococcectomy (total)	37	15.6
— laparoscopic ideal echinococcectomy	16	6.7
— laparoscopic total pericystectomy	19	8.1
— laparoscopic subtotal pericystectomy	21	8.9
EPST + transpapillary endoscopic removal of EC elements with NBD + traditional open echinococcectomy	17	7.2
Videolaparoscopic choledochotomy with removal of EC elements, choledochus drainage + traditional open echinococcectomy	3	1.3
Traditional open echinococcectomy + videoendoscopy of residual cavity	35	14.8
Total	236	100



Figure 1 — Ultrasonogram.
Echinococcal cyst of the liver
(4 cm) CL type



Figure 2 — Ultrasonogram.
Multiple echinococcal cysts
of the liver

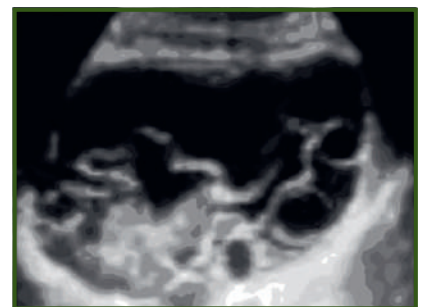


Figure 3 — Ultrasonogram.
Echinococcal cyst

Table 4 — Recurrence rates of hepatic echinococcosis in study and control group patients (n = 387)

Type of surgical intervention	Number of recurrences	%
Minimally invasive (n = 209)	14	6.7
Traditional open laparotomy (n = 178)	22	12.3
Total (n = 387)	36	9.3
$p = 0.01 (\chi^2)$		

Note. P — statistical significance of differences between groups (χ^2 test).

In the study group, complications were noted in only 8.1 % of patients, with no requirement for repeat interventions. Long-term outcomes were monitored in 387 patients over a period of 1 to 5 years. Recurrences were identified in 36 patients (9.3 %), more frequently in the control group (Table 4). Comprehensive diagnostics included clinical and laboratory examination, ultrasound (ultrasound), computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). Ultrasound diagnostics, applied in all cases, allowed us to assess the localization, size and structure of cysts, their relationship with vascular and biliary structures. CT was used in 33.1 % of patients to clarify the nature of the lesion, differential diagnosis with liver tumours and nonparasitic formations, as well as to plan the scope of surgery. In 21.2 % of the observations, MRI was performed, which provided high accuracy of visualization and confirmation of the data obtained by ultrasound and CT (Fig. 4, 5). The combined use of these methods ensured the verification of the diagnosis of liver echinococcosis and its complicated forms in 99.1 % of cases.



Figure 4 — CT scan. Recurrent echinococcosis of the liver. Calcified fibrous capsule

The main group used differentiated surgical tactics with minimally invasive methods, including laparoscopic echinococectomy, percutaneous transhepatic and endoscopic interventions. The laparoscopic technique was performed for cysts up to 10 cm in diameter, located mainly in the II–VI segments of the liver, in compliance with the principles of parasitism (Fig. 6–8). Contact germicides (glycerin 80%, ethyl alcohol 75%) were used, the contents were removed and the residual cavity was treated under visual control. The average duration of operations was 115 minutes, and blood loss was 255 ml. Percutaneous puncture interventions in patients with suppurated cysts allowed for both a final cure and preparation for radical surgery. Postoperative complications in the main group were observed in 8.1 % of patients, without the need for repeated interventions (Fig. 9). The risk of recurrence is highest in patients with primary hepatic cyst location and in the absence of postoperative albendazole chemotherapy. Recurrence diagnosis was performed using ultrasound, CT, MRI and serological methods. Mean hospitalisation duration was 6.2 days.

Discussion

The results obtained confirm the efficacy of differentiated surgical tactics employing minimally invasive technologies in HE. The reduction of postoperative complication rates from 24.1 to 8.1 % ($p < 0.05$) is consistent with findings from major international studies demonstrating the advantages of laparoscopic approaches for uncomplicated HE forms [4, 5]. The reduction of recurrence from 12.3 to 6.7 % ($p = 0.01$) substantiates the necessity of mandatory combined surgical treatment and postoperative albendazole chemotherapy [7, 8].

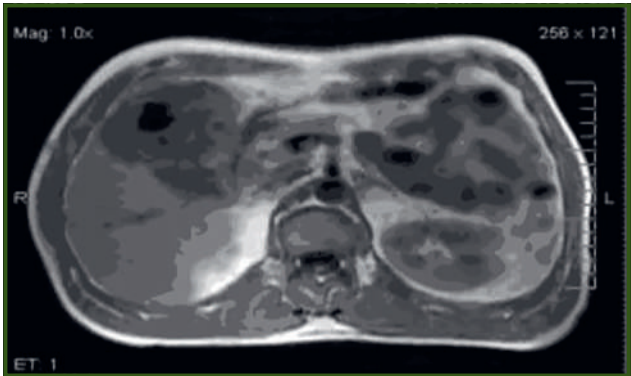


Figure 5 — MRI scan. Suppurated echinococcal cyst of the right lobe of the liver. Hypointensive signal from chitinous shell, cloisonne structures, capsule bilayer



Figure 6 — LEE. Cyst puncture

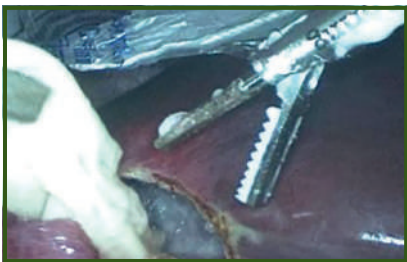


Figure 7 — LEE. Chitin evacuation in the endocontainer

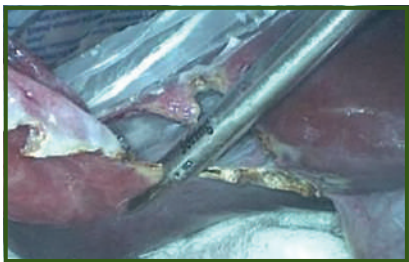


Figure 8 — LEE. Subtotal pericystectomy

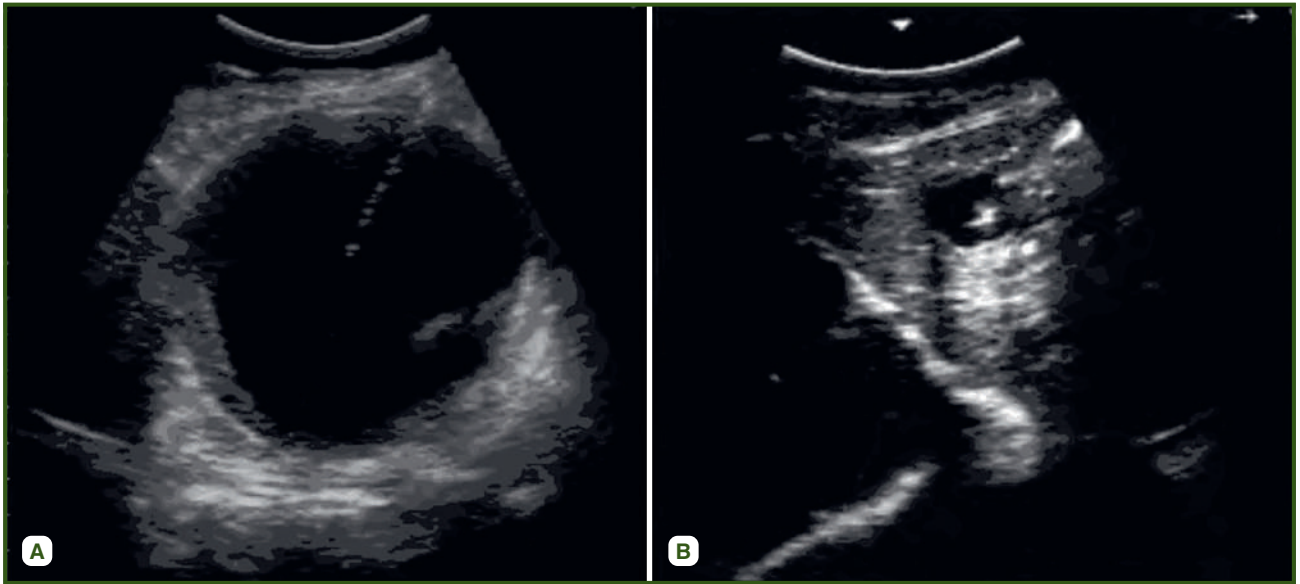


Figure 9 — A. Ultrasound at the time of percutaneous puncture and after completion of puncture; B. A cyst that has collapsed with a small volume of fluid and a clotted chitinous membrane

An important finding is the demonstrated relationship between portal haemodynamic disturbances and cyst dimensions: low portal vein volumetric blood flow (< 480 ml/min) correlates with a high risk of postoperative organ failure, consistent with contemporary data on HE pathogenesis [3, 6]. The developed criteria for selection of the intervention method enable the application of minimally invasive technologies in 65.3 % of cases, in keeping with global trends in herniologial and abdominal surgery [11].

Conclusions

1. Sequential application of ultrasound, CT, MRI and ERCP allows accurate verification of cyst type, location and associated complications, ensuring selection of the optimal surgical strategy. Comprehensive diagnosis verification was achieved in 99.1 % of cases.

2. Portal system volumetric blood flow enables prediction of organ failure: low flow (< 480 ml/min) — high risk; medium (700–1,120 ml/min) and high ($> 1,120$ ml/min) — favourable prognosis.

3. Differentiated surgical tactics employing minimally invasive technologies in combination with chemotherapy and hepatoprotectors reduces postoperative complications from 24.1 to 8.1 %, eliminates fatal outcomes and reduces recurrence from 12.3 to 6.7 % ($p < 0.05$).

Prospects for further research. A promising avenue is the standardization of indications for minimally invasive interventions in complicated forms of HE, taking into account portal haemodynamic parameters. Multicentre prospective studies are warranted to validate the developed diagnostic algorithm and treatment selection criteria. Of particular interest is the investigation of robotic surgery capabilities in HE, as well as evaluation of long-term outcomes under different postoperative anthelmintic therapy regimens.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to the staff of the surgical departments and imaging services of the clinical bases of the Department of Surgical Diseases

and Radiology of Samarkand State Medical University for their assistance in study organization and clinical material collection.

References

1. Tuergen T, Abulaiti A, Tulahong A, Zhang R, Shao Y, Aji T. Global, regional and national burden of echinococcosis in 204 countries and territories from 1990 to 2021: A systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2021. *J Infect Public Health*. 2025 Aug;18(8):102810. doi: 10.1016/j.jiph.2025.102810.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Echinococcosis. In: ECDC. *Annual Epidemiological Report for 2022*. Stockholm: ECDC; 2024. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECHI_AER_2022_Report.pdf.
3. Casulli A, Abela-Ridder B, Petrone D, et al. Unveiling the incidences and trends of the neglected zoonosis cystic echinococcosis in Europe: a systematic review from the MEmE project. *Lancet Infect Dis*. 2023 Mar;23(3):e95-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00638-7.
4. Zancanaro G, van Houtum A; European Food Safety Authority (EFSA). Annual assessment of *Echinococcus multilocularis* surveillance reports submitted in 2024 in the context of commission delegated regulation (EU) 2018/772. *EFSA J*. 2024 Jul 1;22(7):e8864. doi: 10.2903/j.efsa.2024.8864.
5. Šnábel V, Kuzmina TA, Antipov AA, et al. Molecular Study of *Echinococcus granulosus* Cestodes in Ukraine and the First Genetic Identification of *Echinococcus granulosus* Sensus Stricto (G1 Genotype) in the Country. *Acta Parasitol*. 2022 Mar;67(1):244-254. doi: 10.1007/s11686-021-00450-z.
6. Rakhmanov KE, Davlatov SS, Abduraxmanov DS. Correction of albendazole disease after echinococectomy of the liver. *Int J Pharm Res*. 2020 Jul 1;12(3). doi: 10.31838/ijpr/2020.13.01.596.
7. Yakubov FR, Sapaev DS. Surgical treatment of liver echinococcosis. *J Med Life*. 2022;15:1409-1414. doi: 10.25122/jml-2022-0268.
8. Raxmanov K, Radjabov J, Davlatov S, Xamdamov B, Yanchenko S, Navruzov R. Aspects of liver echinococcosis surgery. *Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*. 2024 Nov 8;14(3(53)):70-7. doi: 10.24061/2413-4260.XIV.3.53.2024.10.

9. Shamsiev AM, Shamsiev JA, Rakhmanov KE, Davlatov SS. Differentiated treatment tactics in surgery of liver echinococcosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020 Jun 28;174(5):72-7. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-177-5-72-77.

10. Wan L, Wang T, Cheng L, Yu Q. Laparoscopic Treatment Strategies for Liver Echinococcosis. *Infect Dis Ther*. 2022;11(4):1415-1426. doi: 10.1007/s40121-022-00664-2.

11. Elmoghazy W, Alqahtani J, Kim SW, et al. Comparative analysis of surgical management approaches for hydatid liver cysts: conventional vs. minimally invasive techniques. *Langenbecks Arch Surg*. 2023;408:320. doi: 10.1007/s00423-023-03043-8.

12. Mönnink GLE, Stijnis C, van Delden OM, et al. Percutaneous versus surgical interventions for hepatic cystic echinococcosis: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021;44:1689-1696. doi: 10.1007/s00270-021-02878-2.

13. Öztürk G, Uzun MA, Özkan ÖF, et al. Turkish HPB Surgery Association consensus report on hepatic cystic echinococcosis (HCE). *Turk J Surg*. 2022;38(2):101-120. doi: 10.47717/turksurg.2022.5691.

14. Velasco-Tirado V, Alonso-Sardón M, Lopez-Bernus A, et al. Medical treatment of cystic echinococcosis: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2018;18:306. doi: 10.1186/s12879-018-3201-y.

15. Wang XS, Zheng HB, Zhu HH, Feng JG. A retrospective study on the efficacy of ex vivo liver resection combined with autologous liver transplantation in treating advanced alveolar echinococcosis at high altitude. *BMC Gastroenterol*. 2025;26(1):48. doi: 10.1186/s12876-025-04479-6.

Received 02.04.2026

Revised 19.05.2026

Accepted 03.08.2026 ■

Information about authors

Zabur Umkulov, PhD, Acting Associate Professor, Department of Medical Radiology, Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan; e-mail: zaburumkulov@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-5120-7891>

Salim Davlatov, DSc, Professor of the Department of Faculty and Hospital Surgery, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Uzbekistan; e-mail: pro.ilmiy@bsmi.uz; <https://orcid.org/0000-0002-3268-7156>

Kseniya Shmirina, Doctor of Philosophy in Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Neurology, Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan; e-mail: shmirinakseniya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5801-7580>

Azizaxanum Radjabova, Doctor of Philosophy in Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Physiology and Pathology, Dental Faculty 1, Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan; e-mail: razizahanum@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-0240-3135>

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 conducted without external funding. No additional financial support was received from governmental, commercial or non-profit organizations.

Authors' contribution. Z.Z. Umkulov — concept development, clinical data collection and analysis, manuscript preparation; S.S. Davlatov — scientific supervision, critical manuscript editing, interpretation of results; K.V. Shmirina — development of surgical tactics, performance of surgical interventions, final manuscript approval; A.F. Radjabova — manuscript preparation, final manuscript approval. All authors have reviewed the final version of the manuscript and consented to its publication.

Use of artificial intelligence. Artificial intelligence was not used in the preparation of this manuscript.

Umkulov Z.Z.¹, Davlatov S.S.², Shmirina K.V.¹, Radjabova A.F.³

¹ Samarkand State Medical University, Samarkand, Republic of Uzbekistan

² Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Republic of Uzbekistan

³ Tashkent State Medical University, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Сучасні підходи до діагностики та мініінвазивного лікування ехінококозу печінки

Резюме. Актуальність. Ехінококоз печінки залишається актуальною хірургічною проблемою в ендемічних регіонах, у тому числі в Узбекистані. Вдосконалення діагностичного алгоритму та впровадження мініінвазивних технологій підвищує ефективність лікування та зменшує рівень ускладнень. **Мета:** підвищення ефективності хірургічного лікування ехінококозу печінки та його ускладнених форм шляхом впровадження й оптимізації мініінвазивних ендоскопічних та навігаційно-пункційних технологій. **Матеріали та методи.** Проаналізовано результати лікування 448 пацієнтів з ехінококозом печінки. В основній групі (n = 236) застосовували мініінвазивні методи, у контрольній (n = 212) — проводили традиційні відкриті операції. Комплексна діагностика включала ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерну (КТ) і магнітно-резонансну томографію (МРТ), ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію (ЕРХПГ) та доплерографію, біохімічні та серологічні методи.

Статистичний аналіз проводили з використанням тесту χ^2 , U-критерію Манна — Уїтні, із рівнем статистичної значущості $p < 0,05$. **Результати.** Діагноз верифіковано в 99,1 % випадків. У 65,3 % спостережень застосовували мініінвазивні методи. Частота післяопераційних ускладнень в основній групі становила 8,1 проти 24,1 % у контрольній ($p < 0,05$), рецидивів — 6,7 % при мініінвазивних втручаннях проти 12,3 % при відкритих операціях ($p = 0,01$). **Висновки.** Послідовне застосування УЗД, КТ, МРТ та ЕРХПГ забезпечує точну верифікацію типу й локалізації кісти. Диференційована хірургічна тактика з використанням мініінвазивних технологій в поєднанні з антигельмінтною терапією та гепатопротекторами вірогідно знижує частоту післяопераційних ускладнень, рецидивів та смертності.

Ключові слова: ехінококоз печінки; мініінвазивна хірургія; діагностика; портальний кровотік; післяопераційні ускладнення; рецидив

Порівняльна ефективність застосування різних терапевтичних схем рифаксиміну у лікуванні симптоматичної дивертикулярної хвороби

Резюме. Актуальність. Дивертикулярна хвороба на сьогодні є поширеним захворюванням органів травлення, вона входить у першу п'ятірку хвороб органів травлення за економічними витратами. Серед причин — не тільки значна її поширеність, а і висока частота ускладнень, яка може сягати 50 %. **Мета:** оптимізація лікування хворих на дивертикулярну хворобу за рахунок вибору оптимальної схеми застосування неабсорбованого антибіотика рифаксиміну. **Матеріали та методи.** Проведено просте рандомізоване клінічне дослідження з вивчення ефективності й безпеки двох різних схем застосування рифаксиміну у хворих із симптоматичною дивертикулярною хворобою. Усього обстежено 19 пацієнтів (11 жінок, 8 чоловіків) віком від 39 до 57 років. Діагноз симптоматичної дивертикулярної хвороби встановлювали на підставі клінічних, ендоскопічних та лабораторних критеріїв. Вісім пацієнтів першої групи отримували рифаксимін по 400 мг/добу протягом 7 днів щомісячно. Одинадцять пацієнтів другої групи отримували рифаксимін по 1600 мг/добу протягом 14 днів щоквартально (1 раз в 3 місяці). Оцінку клінічної симптоматики здійснювали щоквартально за десятибальною візуально-аналоговою шкалою. Також щоквартально визначали рівень кальпротектину калу. Окремо оцінювали потребу у використанні спазмолітиків і/або регуляторів кишкової моторики, частоту клінічно виражених загострень і необхідність госпіталізації. **Результати.** У динаміці спостереження відзначали суттєве зниження вираженості клінічної симптоматики в обох групах. Застосування рифаксиміну у пацієнтів з симптоматичною дивертикулярною хворобою по 1600 мг/добу протягом 14 днів щоквартально (1 раз в 3 місяці), порівняно з прийомом по 400 мг/добу протягом 7 днів щомісячно, зумовило вірогідне зменшення вираженості симптомів захворювання. Вираженість абдомінального болю за десятибальною візуально-аналоговою шкалою вірогідно не відрізнялася в обох групах ($p > 0,05$), хоча у 2 групі виявлена тенденція до нижчого показника. Але при цьому інтенсивність абдомінального дискомфорту була статистично нижчою ($(1,9 \pm 0,4)$ проти $(3,6 \pm 0,4)$, $p < 0,05$) у пацієнтів 2 групи, які отримували щоквартальне лікування рифаксиміном. Ще більш вираженою — практично удвічі — була різниця між групами щодо вираженості метеоризму ($(2,1 \pm 0,3)$ проти $(4,4 \pm 0,4)$, $p < 0,05$) і кількості випорожнень ($(2,1 \pm 0,3)$ проти $(2,3 \pm 0,3)$, $p < 0,05$). Прийом рифаксиміну за щоквартальною схемою суттєво зменшив потребу пацієнтів у використанні спазмолітиків і регуляторів моторики. Щоквартальне застосування рифаксиміну зумовило суттєве зростання комплаєнсу щодо прийому препарату, що зменшує ризики розвитку загострень та хірургічних ускладнень. **Висновки.** Використання пацієнтами із симптоматичною дивертикулярною хворобою рифаксиміну по 1600 мг/добу протягом 14 днів щоквартально, порівняно з прийомом по 400 мг/добу протягом 7 днів щомісячно, сприяло суттєвому зменшенню вираженості абдомінальної симптоматики, потреби у застосуванні засобів симптоматичної терапії, а також підвищувало комплаєнс хворих ($p < 0,05$).

Ключові слова: захворювання кишечника; дивертикулярна хвороба; лікування; кальпротектин; рифаксимін

Вступ

Дивертикулярна хвороба (ДХ) на сьогодні є достатньо поширеним захворюванням органів травлення, передусім у країнах Європи і Північної Америки. Тут вона входить у першу п'ятірку хвороб органів травлення за економічними витратами [3, 5]. Серед причин — не тільки значна її поширеність, а і висока частота ускладнень, яка, за даними деяких авторів, може сягати 50 % [5, 15].

Причиною захворювання є формування мішкоподібних випинань стінки товстої кишки — дивертикулів, що супроводжується рецидивуючим болем у животі та змінами випорожнення кишечника. Природний перебіг ДХ вивчали у трьох дослідженнях з періодом спостереження щонайменше 5 років після встановлення діагнозу. Як повідомляли дослідники, серед пацієнтів із ДХ гострий дивертикуліт виник у 1,7 % випадків, а хірургічне втручання знадобилося у 0,9 % випадків після середнього часу спостереження 5 років [2]. Новіші спостереження повідомили, що серед 185 пацієнтів із ДХ гострий дивертикуліт виник у 7,6 % випадків, а хірургічне втручання знадобилося у 3,2 % випадків після середнього часу спостереження 13 років [12]. Різниця в частоті гострого дивертикуліту між дослідженнями узгоджується з різними критеріями включення та з різними періодами спостереження. Важливо, що всі проведені дослідження продемонстрували, що ДХ є хронічним захворюванням, яке характеризується періодичними загостреннями і потребує повторних курсів лікування. Однак лише 8,6 % пролікованих пацієнтів досягли повного зникнення симптомів. Також проаналізовані нами дослідження виявили нижчі показники якості життя у пацієнтів із ДХ, що супроводжувалося наявністю негативних психологічних, соціальних та фізичних симптомів як під час, так і після гострих нападів [9, 13]. Для правильної оцінки якості життя у пацієнтів із ДХ було навіть розроблено та валідовано спеціальний опитувальник — DV-QOL [14, 16].

Поширеність дивертикульозу становить < 5 % в осіб віком до 40 років і може зростати до 50 % серед осіб віком понад 65 років [6]. Згідно з даними, отриманими зі США у 2009 році, було виявлено, що поширеність дивертикульозу серед осіб віком 50–59 років становила 32,6 %, серед осіб віком 80 років і старше — 71,4 % [12]. Крім того, було відзначено, що у США та Європі дивертикульоз найчастіше локалізувався в лівих відділах ободової кишки, переважно в сигмоподібній кишці (90 %), тоді як в Азії він частіше локалізувався у висхідній (правій) ободовій кишці (75–85 %) [6]. У 20–30 % пацієнтів з часом з'являються клінічні симптоми ДХ, тобто формується так звана симптоматична ДХ. Наявність обтяжуючих факторів, таких як ожиріння, хронічні хвороби органів травлення [1], куріння, патологія імунітету і застосування імунодепресантів [8], може сприяти розвитку хвороби у пацієнтів молодого віку, значно збільшуючи при цьому ризик швидкої появи симптомів і частоту ускладнень. Однією з причин вважають зростання рівня прозапальних хемокинів і адипокінів у таких хворих.

Приблизно у 1,7–7,6 % пацієнтів з ДХ розвивається гострий дивертикуліт, у 20 % пацієнтів з гострим дивертикулітом спостерігатимуться рецидивні епізоди, а 12 % пацієнтів з дивертикулітом матимуть ускладнення (такі як перфорація, абсцес або фістула), що призведе до загального тридцятиденного рівня смертності 8,7 %.

У патогенезі захворювання важливу роль відіграють такі чинники, як порушення якісного і кількісного складу кишкової мікробіоти, вживання нестероїдних протизапальних засобів, імунодепресантів, стероїдів тощо. На думку авторів [8, 11], вони ініціюють нейроімунні чинники прогресування ДХ і появу вісцеральної гіперчутливості. Як результат, у таких пацієнтів підвищується показник фекального кальпротектину, рівень TNF-альфа та інших прозапальних цитокінів.

Зміна фекальної мікробіоти вважається центральним механізмом патогенезу ДХ. Дослідження мікробіоти у пацієнтів із ДХ виявили зменшення кількості бактерій, що продукують коротколанцюгові жирні кислоти, та *Akkermansia muciniphila* — бактерії, що розкладає муцин, сприяючи цілісності епітеліального бар'єра, та пригнічує запалення [7, 11]. Крім того, пілотне дослідження виявило, що клінічні показники та вираженість симптоматики корелюють з характеристиками фекальної мікробіоти, такими як велика кількість *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Lactobacillus* та *Cyanobacterium* [11]. Інші дослідники повідомили про зниження рівня представників мікробіоти з протизапальними властивостями, включаючи кластер *Clostridium IV*, кластер *Clostridium IX*, *Fusobacterium* та *Lactobacillaceae*, причому зміни мікробіоти пов'язані із запальними змінами слизової оболонки кишечника. Тому мікробіота товстої кишки вважається терапевтичною мішенню для пробіотиків, харчових волокон та неабсорбованих антибіотиків [2, 4].

Серед основних причин вродженої схильності до дивертикулярної хвороби — вроджена слабкість сполучної тканини, яка пов'язана з порушеннями синтезу колагену. Протягом життя до неї приєднуються фактори, які зумовлюють маніфестацію цієї слабкості, — дискоординація моторики товстої кишки, підвищення внутрішньокішкового тиску, порушення локальної мікроциркуляції тощо. У пацієнтів похилого віку додається ще й дистрофія м'язового шару, особливо на фоні прогресування загальної нейтропенії.

Виділяють кілька послідовних стадій патології:

- початок формування дивертикулів у товстій кишці (початкова);
- наявність безсимптомних дивертикулів (основна кількість пацієнтів);
- симптоматична неускладнена дивертикулярна хвороба (18–23 % пацієнтів);
- ускладнена дивертикулярна хвороба (4 % пацієнтів) [2].

Перша і друга стадії виявляються здебільшого випадково під час профілактичних оглядів або обстежень з приводу інших захворювань (ендоскопії або візуалізації кишечника за допомогою КТ- чи МРТ-методів із відповідною підготовкою товстої кишки).

Безсимптомний дивертикульоз не потребує медикаментозного лікування, хоча більшість авторів одностайні щодо рекомендації дієти з високим вмістом клітковини, зокрема нерозчинних рослинних волокон, а також вжиття заходів щодо нормалізації частоти випорожнень і ваги тіла, обмеження надмірних фізичних навантажень тощо. Водночас дозовані фізичні навантаження, особливо на м'язи черевного пресу, можуть бути вкрай корисними [6].

У випадку появи клінічної симптоматики додатково рекомендують спазмолітики, регулятори моторики кишечника, а також неабсорбовані антибіотики. Серед них, зокрема, ідеться про рифаксимін. Рифаксимін- α є кишковоспецифічним пероральним антибіотиком, що мінімально абсорбується; він ефективний проти широкого спектра мікроорганізмів з надзвичайно низьким ризиком розвитку антибіотикорезистентності та незначною кількістю побічних ефектів [6, 9, 10].

На відміну від гострого дивертикуліту, коли показані системні антибіотики, а часто і хірургічне втручання, симптоматична ДХ добре коригується періодичним прийомом неабсорбованих антибіотиків, зокрема рифаксиміну [7].

Інші варіанти лікування (системні антибіотики, поєднання рифаксиміну і месалазину тощо) не показали кращого клінічного ефекту порівняно з монотерапією рифаксиміном.

Протягом тривалого часу існували два кардинально різні підходи до терапії таких пацієнтів — застосування курсу рифаксиміну за потребою (при загостренні) або профілактичні щомісячні курси по 400 мг двічі на добу протягом 1 тижня. На підставі тривалих спостережень виявилось, що профілактичні щомісячні курси препарату мають суттєві переваги порівняно з його застосуванням на вимогу: у такому випадку суттєво зменшуються ризики госпіталізації, хірургічних ускладнень, полегшується вираженість клінічної симптоматики ДХ [5].

Рифаксимін — це напівсинтетичне похідне рифаміцину з потужним антибактеріальним впливом на низку аеробних (*Enterococcus* spp., *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, ентеропатогенна *Escherichia coli* тощо) і анаеробних (*Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Peptococcus* spp., *Bacteroides* spp. та ін.) патогенних мікроорганізмів. При цьому засіб створює винятково високі концентрації у калових масах, практично не проявляючи системної дії. Препарат необоротно зв'язується з ДНК-залежною бактеріальною РНК-полімеразою, практично повністю блокуючи її. При цьому припиняється продукція патогенною мікрофлорою екзо- та ендотоксинів, її транслокація через стінку кишечника та індукція синтезу в організмі каскаду прозапальних цитокінів [10, 13].

Ми свого часу звернули увагу на схожість певних етапів патогенезу симптоматичної ДХ і синдрому надмірного бактеріального росту, при якому застосування рифаксиміну (зокрема, повторне) теж має виражений терапевтичний ефект. Але при синдромі надмірного бактеріального росту стандартна схема лікування вклю-

чає застосування рифаксиміну по 1600–1650 мг на добу протягом 2 тижнів. При цьому ефект такої схеми лікування утримується значно довше — до 6–9 місяців [9].

Метою нашого дослідження було порівняння ефективності двох схем застосування рифаксиміну у пацієнтів із симптоматичною ДХ для оптимізації їх лікування.

Матеріали та методи

Проведено просте рандомізоване клінічне дослідження з вивчення ефективності й безпеки двох різних схем застосування рифаксиміну у хворих із симптоматичною ДХ. Усього обстежено 19 пацієнтів (11 жінок, 8 чоловіків) віком від 39 до 57 років (середній вік становив 47 ± 6 років). Діагноз симптоматичної ДХ встановлювали на підставі клінічних, ендоскопічних та лабораторних критеріїв.

Критеріями включення були:

- вік від 18 до 60 років;
- наявність симптоматичної ДХ, підтвердженої ендоскопічно;
- наявність хоча б одного клінічного загострення впродовж останніх 6 місяців.

Критеріями виключення були:

- обтяжений онкологічний анамнез;
- оперативні втручання на черевній порожнині в анамнезі, за винятком апендектомії, холецистектомії або кесаревого розтину;
- наявність запальних захворювань кишечника;
- застосування антибіотиків протягом останніх 3 місяців;
- декомпенсовані хронічні захворювання;
- ожиріння 3 ст.;
- тяжкі психічні розлади, зловживання алкоголем або наркотиками.

Усім хворим виконувалося комплексне лабораторне й інструментальне обстеження, що включало загальноклінічне й біохімічне дослідження крові (печінкові проби, серологічне дослідження на збудників кишкових інфекцій), дослідження калу на кальпротектин імунохімічним методом, яйця глистів і паразитів (для виключення інфекційної етіології хвороби), ультрасонографію органів черевної порожнини. Усі хворі підписали інформовану згоду на проведення обстеження і лікування, вимоги біоетики були повністю дотримані. Усі хворі були рандомізовані за допомогою комп'ютерного методу на 2 групи. Вісім пацієнтів першої групи отримували рифаксимін по 400 мг/добу протягом 7 днів щомісячно. Одинадцять пацієнтів другої групи отримували рифаксимін по 1600 мг/добу протягом 14 днів щоквартально (1 раз в 3 місяці). Клінічну симптоматику оцінювали щоквартально за десятибальною візуально-аналоговою шкалою (VAS). Також щоквартально визначали рівень кальпротектину калу.

Окремо оцінювали потребу у використанні спазмолітиків і/або регуляторів кишкової моторики, частоту клінічно виражених загострень і необхідність госпіталізації. Також реєстрували небажані ефекти, що виникали під час проведення лікування пацієнтів, і загальний комплаєнс щодо дотримання схеми лікування.

Усі хворі підписали інформовану згоду на участь у клінічному дослідженні, були отримані належні дозволи комісії з біоетики. Пацієнтів спостерігали протягом 12 місяців. Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики за допомогою прикладних програм Excel Microsoft Office for Windows.

Результати

У ході спостереження відмічено певну різницю щодо вираженості клінічної симптоматики у пацієнтів обох груп (табл. 1).

Вираженість абдомінального болю за десятибальною візуально-аналоговою шкалою вірогідно не відрізнялася в обох групах ($p > 0,05$), хоча у 2 групі виявлена тенденція до нижчого показника (табл. 1). Але при цьому інтенсивність абдомінального дискомфорту була статистично нижчою ($(1,9 \pm 0,4)$ проти $(3,6 \pm 0,4)$ бала, $p < 0,05$) у пацієнтів 2 групи, які отримували щоквартальне лікування рифаксиміном.

Ще більш вираженою — практично удвічі — була різниця між групами щодо вираженості метеоризму ($(2,1 \pm 0,3)$ проти $(4,4 \pm 0,4)$ бала, $p < 0,05$) і кількості випорожнень ($(2,1 \pm 0,3)$ проти $(2,3 \pm 0,3)$ бала, $p < 0,05$).

Отже, в цілому пацієнти, які отримували щоквартальну терапію невсмоктуваним кишковим антибіотиком, мали відчутно меншу інтенсивність кишкової

симптоматики, ніж ті, які отримували щомісячні короткі курси лікування.

Окремо вивчали потребу пацієнтів у симптоматичних препаратах, які вони застосовували для полегшення стану при появі абдомінального болю або дискомфорту чи порушення кишкової моторики. Для цього обстежувани застосовували спазмолітики (отилонію бромід) і регулятори кишкової моторики (лоперамід) на вимогу. При щоквартальному клінічному обстеженні вони відзначали орієнтовну потребу щодо частоти застосування згаданих вище засобів (табл. 2).

При порівнянні частоти застосування медикаментів «на вимогу» не виявлено вірогідної різниці щодо потреби у симптоматичних засобах. Проте відразу помітна відсутність у 2 групі пацієнтів, яким ці засоби були необхідні більше ніж 10 разів протягом кожних 3 місяців спостереження (табл. 2).

При порівнянні клініко-лабораторних проявів виявлено, що у 2 групі спостерігали тенденцію до нижчого рівня кальпротектину калу, хоча вона й не була статистично вірогідною ($p > 0,05$). Також не було різниці між досліджуваними групами щодо кількості загострень і госпіталізацій пацієнтів ($p > 0,05$).

Окремо вивчали показник комплаєнсу, який обчислювали як співвідношення кількості днів, протягом яких пацієнт правильно приймав добову дозу препарату, до усіх днів, протягом яких він мусив приймати

Таблиця 1 — Вираженість клінічних симптомів дивертикулярної хвороби залежно від схеми лікування ($M \pm m$)

Симптоми за VAS	Група 1 (n = 8)	Група 2 (n = 11)
Абдомінальний біль	$2,2 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,4$
Абдомінальний дискомфорт	$3,6 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,4^*$
Метеоризм	$4,4 \pm 0,4$	$2,1 \pm 0,3^*$
Кількість випорожнень на добу	$2,3 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,2^*$

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з показником у першій групі.

Таблиця 2 — Потреба у застосуванні засобів для полегшення симптомів залежно від схеми лікування (%)

Препарат «на вимогу»	Частота застосування протягом 3 місяців (разів)	Група 1 (n = 8)	Група 2 (n = 11)
Спазмолітик	До 5 разів	62,5	72,7
	Від 5 до 10	25,0	27,3
	Понад 10 разів	12,5	0
Регулятор кишкової моторики	До 5 разів	75,0	90,9
	Від 5 до 10	12,5	9,1
	Понад 10 разів	12,5	0,0

Таблиця 3 — Вираженість клініко-лабораторних проявів дивертикулярної хвороби залежно від схеми лікування ($M \pm m$)

Клінічно-лабораторні прояви	Група 1 (n = 8)	Група 2 (n = 11)
Кальпротектин калу, мкг/г	$102,5 \pm 18,2$	$94,9 \pm 16,3$
Кількість загострень/рік	0,13	0,09
Кількість госпіталізацій/рік	0,0	0,0
Комплаєнс, %	$73,7 \pm 5,6$	$89,1 \pm 3,3^*$

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з показником у 1 групі.

призначене лікування. Комплаєнс щодо прийому був вірогідно вищим у пацієнтів 2 групи ($(89,1 \pm 3,3)$ проти $(73,7 \pm 5,6)$, $p < 0,05$), коли пацієнти приймали препарат лише щоквартально, а не щомісячно.

Варто зазначити, що в жодній з обстежуваних груп не виявили клінічно значущих небажаних ефектів, пов'язаних з прийомом препарату, зокрема таких, які б зумовили припинення його прийому.

Обговорення

Під час дослідження було використано дві різні лікувальні схеми із застосуванням одного і того ж неабсорбованого кишкового антибіотика — рифаксиміну. В одному випадку його призначали у вигляді однотижневого щомісячного курсу, в іншому — двотижневого, але щоквартального. Щомісячне застосування є установленим впродовж кількох років [5]. Воно довело суттєву перевагу порівняно із застосуванням препарату «на вимогу», тобто лише у випадку клінічного загострення дивертикулярної хвороби [9].

Водночас загальноприйнятій схеми застосування рифаксиміну при ДХ суттєво відрізняються від рекомендаційних схем при синдромі надмірного бактеріального росту. У випадку синдрому надмірного бактеріального росту застосування цього ж препарату передбачає його призначення у зовсім інших дозуваннях протягом більш тривалого часу. Причому таке застосування чітко продемонструвало клінічні і лабораторні переваги у численних клінічних дослідженнях і метааналізах. Крім того, застосування рифаксиміну за цією схемою забезпечує більш тривалий клінічний, пробіотичний і протирецидивний лікувальний ефект — аж до 6–9 місяців. При цьому кожне наступне застосування рифаксиміну сприяє більш тривалій клініко-лабораторній ремісії [7].

Зрозуміло, що порівняння цих двох лікувальних схем для терапії ДХ має цілком обґрунтовані логічні передумови, оскільки основними патогенетичними факторами формування клінічних загострень у таких пацієнтів є ті ж самі фактори — порушення нормального складу кишкової мікробіоти, активності мукозально-го і системного імунітету [2, 3].

Саме тому застосування щоквартальної схеми з точки зору патогенетичних механізмів має суттєві переваги перед щомісячною. Проведені нами дослідження переконливо підтвердили ефективність застосування такого дозування. Зокрема, виявлено вірогідно меншу вираженість таких симптомів, як абдомінальний біль, абдомінальний дискомфорт, метеоризм і розлади кишкової моторики, при запропонованому нами варіанті лікування.

Пацієнти, які отримували щоквартальні дози рифаксиміну, рідше вдавалися до застосування засобів «на вимогу» — спазмолітиків і регуляторів моторики — для полегшення симптоматики. Одним із найважливіших результатів є значне підвищення комплаєнсу у пацієнтів, які отримували щоквартальні курси рифаксиміну. За умови тривалішого спостереження це може сприяти зниженню ризику загострень і розвитку серйозних хірургічних ускладнень.

Висновки

1. Застосування рифаксиміну у пацієнтів з симптоматичною ДХ по 1600 мг/добу протягом 14 днів щоквартально (1 раз в 3 місяці) порівняно з прийомом по 400 мг/добу протягом 7 днів щомісячно зумовило вірогідне зменшення вираженості таких симптомів, як абдомінальний біль, абдомінальний дискомфорт, метеоризм і розлади кишкової моторики ($p < 0,05$).

2. Прийом рифаксиміну за щоквартальною схемою суттєво зменшив потребу пацієнтів у використанні спазмолітиків і регуляторів моторики.

3. Щоквартальне застосування рифаксиміну зумовило суттєве зростання рівня комплаєнсу щодо прийому препарату, що зменшує ризики розвитку загострень та хірургічних ускладнень.

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

Інформація про фінансування. Не заявлено.

Внесок авторів. Господарський І.Я. — концепція і дизайн дослідження; збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту, редагування тексту; Господарський А.Я. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Andrejczyn M, Wasyliewa N, Gospodarski I. Some aspects of epidemiology of HCV infections in Ukraine. *Przegląd epidemiologiczny*. 2005;59(2):499-501. PMID: 16190559.
2. Barbaro MR, Cremon C, Fuschi D, Marasco G, Palombo M, Stanghellini V, et al. Pathophysiology of Diverticular Disease: From Diverticula Formation to Symptom Generation. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 15;23(12):6698. doi: 10.3390/ijms23126698.
3. Calini G, Abd El Aziz MA, Paolini L, Abdalla S, Rottoli M, Mari G, et al. Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease (SUDD): Practical Guidance and Challenges for Clinical Management. *Clin Exp Gastroenterol*. 2023 Mar 28;16:29-43. doi: 10.2147/CEG.S340929.
4. Carabotti M, Cuomo R, Marasco G, et al. Unmet needs in treatment of symptomatic uncomplicated diverticular disease and prevention of recurrent acute diverticulitis: a scoping review. *Ther Adv Gastroenterol*. 2024 May 27;17:17562848241255297. doi: 10.1177/17562848241255297.
5. Carabotti M, Sgammato C, Amato A, et al. Italian guidelines for the diagnosis and management of colonic diverticulosis and diverticular disease. *Dig Liver Dis*. 2024 Dec;56(12):1989-2003. doi: 10.1016/j.dld.2024.06.031. Epub 2024 Jul 14.
6. Cremon C, Bellacosa L, Barbaro MR, Cogliandro RF, Stanghellini V, Barbara G. Diagnostic challenges of symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017 Jun;63(2):119-129. doi: 10.23736/S1121-421X.17.02370-4.
7. Hawkins AT, Wise PE, Chan T, et al. Diverticulitis: An Update From the Age Old Paradigm. *Curr Probl Surg*. 2020 Oct;57(10):100862. doi: 10.1016/j.cpsurg.2020.100862.
8. Keystone EC, Shirinsky VS, Simon LS, et al. Efficacy and safety of CH-1504, a metabolically stable antifolate, in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a phase II multicenter randomized study. *J Rheumatol*. 2021;38(9):1875-83. doi: 10.3899/jrheum.101038.

9. Maconi G. Diagnosis of symptomatic uncomplicated diverticular disease and the role of Rifaximin in management. *Acta Biomed.* 2017 Apr 28;88(1):25-32. doi: 10.23750/abm.v88i1.6360.

10. Piccin A, Gulotta M, di Bella S, Martingano P, Crocè LS, Giuffrè M. Diverticular Disease and Rifaximin: An Evidence-Based Review. *Antibiotics (Basel).* 2023 Feb 23;12(3):443. doi: 10.3390/antibiotics12030443.

11. Piscopo N, Ellul P. Diverticular Disease: A Review on Pathophysiology and Recent Evidence. *Ulster Med J.* 2020 Sep;89(2):83-88. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33093692; PMCID: PMC7576390.

12. Ritieni C, Sbarigia C, Scalamenti S, Annibale B, Carabotti M. Symptomatic uncomplicated diverticular disease: a critical appraisal. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024 Jul;18(7):315-323. doi: 10.1080/17474124.2024.2388797.

13. Saavedra-Perez D, Curbelo-Peña Y, Sampson-Davila J, Albertos S, Serrano A, Ibañez L, et al. Management of symptomatic un-

complicated diverticular colon disease: A systematic review of diagnosis and treatment. *Gastroenterol Hepatol.* 2021 Aug-Sep;44(7):497-518. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.12.016.

14. de Silva AP, Nuwanishika N, Dassanayake U, Niriella MA, Ranasinghe P, de Silva HJ. Colonic diverticular disease revisited. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024 Nov;18(11):745-752. doi: 10.1080/17474124.2024.2438708.

15. Tursi A, Brandimarte G, Di Mario F, et al. Global guidelines on diverticular disease of the colon: the Fiesole Consensus report. *Gut.* 2025 Dec 31;gutjnl-2025-336902. doi: 10.1136/gutjnl-2025-336902.

16. Tursi A, Scarpignato C, Strate LL, et al. Colonic diverticular disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Mar 26;6(1):20. doi: 10.1038/s41572-020-0153-5.

Отримано/Received 17.06.2026

Рецензовано/Revised 03.08.2026

Прийнято до друку/Accepted 17.08.2026 ■

Information about authors

Ihor Hospodarsky, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of clinical immunology, allergology, and general patients' care, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine, e-mail: gospodar.igor@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4993-1079>

Andriy Hospodarsky, PhD in Medicine, Associated Professor of the Department of clinical immunology, allergology, and general patients' care, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9394-2675>

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. I.Ya. Hospodarsky — concept and design of the study, collection and processing of materials, analysis of the data obtained, writing and editing the text; A.Ya. Hospodarsky — collection and processing of materials, analysis of the data obtained, writing the text.

I.Ya. Hospodarsky, A.Ya. Hospodarsky

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

Comparative efficacy of different rifaximin treatment schemes in the treatment of symptomatic diverticular disease

Abstract. Background. Diverticular disease is currently a common digestive disorder, it is among the top five digestive diseases in terms of economic costs. Among the reasons, there is not only its significant prevalence, but also the high frequency of complications, which can reach 50 %. Objective: to optimize the treatment of patients with diverticular disease by choosing the optimal regimen of using rifaximin, a non-absorbable antibiotic. **Materials and methods.** A simple randomized clinical trial was conducted to study the efficacy and safety of two different regimens of rifaximin in patients with symptomatic diverticular disease. A total of 19 participants (11 women, 8 men) aged 39 to 57 years were examined. The diagnosis of symptomatic diverticular disease was established on the basis of clinical, endoscopic and laboratory criteria. Eight patients in the first group received rifaximin 400 mg/day for 7 days monthly. Eleven patients in the second group received rifaximin 1600 mg/day for 14 days quarterly (once every 3 months). Clinical symptoms were assessed quarterly using a 10-point visual analogue scale. The level of fecal calprotectin was also determined quarterly. The need for the use of antispasmodics and/or intestinal motility regulators, the frequency of clinically pronounced exacerbations and the need for hospitalization were assessed separately. **Results.** In the dynamics of observation, a significant decrease in the severity of clinical symptoms was noted in both groups. The use of rifaximin 1600 mg/day for 14 days quarterly

(once every 3 months) in patients with symptomatic diverticular disease resulted in a significant reduction in the severity of disease symptoms compared to taking 400 mg/day for 7 days monthly. The severity of abdominal pain on a 10-point visual analogue scale did not differ significantly in both groups ($p > 0.05$), although a tendency towards a lower indicator was found in group 2. However, the intensity of abdominal discomfort was statistically lower (1.9 ± 0.4 vs. 3.6 ± 0.4 , $p < 0.05$) in patients of group 2 who received quarterly treatment with rifaximin. Even more pronounced — almost twice as — was the difference between the groups in the severity of flatulence (2.1 ± 0.3 vs. 4.4 ± 0.4 , $p < 0.05$) and the number of bowel movements (2.1 ± 0.3 vs. 2.3 ± 0.3 , $p < 0.05$). Taking rifaximin on a quarterly schedule significantly reduced the patients' need for antispasmodics and motility regulators. Quarterly administration of rifaximin resulted in a significant increase in medication adherence, which reduces the risk of exacerbations and surgical complications. **Conclusions.** The use of rifaximin 1600 mg/day for 14 days quarterly in patients with symptomatic diverticular disease, compared to 400 mg/day for 7 days monthly, significantly reduced the severity of abdominal symptoms, the need for symptomatic therapy, and increased patient adherence ($p < 0.05$).

Keywords: intestinal disease; diverticular disease; treatment; calprotectin; rifaximin

Стойкевич М.В., Недзвецька Н.В., Тарасова Т.С.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Коморбідність запальних захворювань кишечника та метаболічного синдрому у військовослужбовців: психосоматичний та клінічний аспекти

Резюме. Актуальність. Вивчення психоемоційного стану військовослужбовців із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК) на тлі метаболічного синдрому (МС) є вкрай актуальним через синергію хронічного бойового стресу, системного запалення та метаболічних порушень, що значно погіршують адаптацію, збільшують ризик рецидивів ЗЗК та підвищують ризик тяжких депресивних і тривожних розладів. **Мета:** оцінити рівні тривоги, депресії та сприйняття стресу у військовослужбовців із запальними захворюваннями кишечника залежно від наявності МС. **Матеріали та методи.** Обстежено 36 військовослужбовців із ЗЗК. Для оцінки тривоги та депресії використовували госпітальну шкалу тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), рівень сприйняття стресу визначали за шкалою Perceived Stress Scale (PSS-10). Пацієнтів розподілено на дві групи: із ЗЗК без МС ($n = 31$, з яких за шкалою HADS оцінено 29 обстежених, а за шкалою PSS-10 — 31 обстежений) та із ЗЗК у поєднанні з МС ($n = 5$). **Результати.** Загалом тривожні розлади виявлено у 52,9 % пацієнтів, депресивні — у 38,2 %. Середній рівень тривоги перевищував середній рівень депресії в 1,2 раза. У пацієнтів із МС середні показники тривоги та депресії були вищими, ніж у пацієнтів без МС. Коморбідні тривожно-депресивні розлади діагностовано у 32,3 % обстежених, причому серед пацієнтів із МС вони траплялися частіше. Встановлено тісний позитивний зв'язок між рівнями тривоги та депресії ($r = 0,651$; $p < 0,0001$), а також між рівнем депресії та показником сприйняття стресу ($r = 0,651$; $p < 0,0001$). За шкалою PSS-10 у більшості пацієнтів обох груп визначався помірний рівень стресу без статистично значущих міжгрупових відмінностей. **Висновки.** Психоемоційні порушення є поширеними серед військовослужбовців із ЗЗК. Наявність МС асоціюється з тенденцією до більшої вираженості тривожних і депресивних проявів, тоді як рівень суб'єктивного сприйняття стресу істотно не залежить від наявності МС. **Ключові слова:** запальні захворювання кишечника; військовослужбовці; тривога; депресія; HADS; PSS-10; метаболічний синдром

Вступ

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК), до яких належать виразковий коліт (ВК) та хвороба Крона (ХК), є хронічними імунезапальними захворюваннями зі складним багатофакторним патогенезом, що характеризуються рецидивуючим перебігом, прогресуючим ураженням шлунково-кишкового тракту та розвитком численних позакишкових проявів. Незважаючи на значні успіхи у вивченні механізмів розвитку ЗЗК та впровадження сучасної біологічної терапії, ці захворювання залишаються важливою медико-соціальною проблемою через ранній початок, необхідність довічно-

го лікування, зниження працездатності та якості життя пацієнтів. Останніми роками дедалі більше уваги приділяється не лише контролю запального процесу, а й психоемоційному стану хворих, який розглядають як один із ключових факторів, що впливає на клінічний перебіг, прихильність до лікування та прогноз захворювання [1].

Сучасні дослідження переконливо демонструють, що пацієнти із ЗЗК мають значно вищий ризик розвитку тривожних і депресивних розладів порівняно із загальною популяцією. За даними систематичних оглядів і метааналізів, симптоми тривоги виявляються приблизно у третини пацієнтів, а депресивні розлади —

майже у чверті, причому їх частота суттєво зростає під час загострення захворювання. Водночас накопичуються докази того, що психоемоційні порушення можуть передувати клінічній маніфестації ЗЗК та виступати незалежним фактором несприятливого перебігу захворювання [2].

Поясненням такого взаємозв'язку є сучасна концепція осі «кишечник — головний мозок» (gut–brain axis), яка розглядає центральну нервову систему, ентєральну нервову систему, кишкову мікробіоту, імунну та ендокринну системи як єдину інтегровану мережу. Хронічне кишкове запалення супроводжується активацією прозапальних цитокінів, дисбіозом, порушенням проникності кишкового бар'єра та дисрегуляцією гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі, що сприяє розвитку нейрозапалення, зміні синтезу нейромедіаторів і формуванню тривожно-депресивних розладів. Водночас психологічний стрес здатний посилювати запальний процес, формуючи порочне коло, у якому психоемоційні та імунзапальні механізми взаємно потенціюють один одного [1].

Важливу роль у функціонуванні осі «кишечник — головний мозок» відіграє кишкова мікробіота та продукти її метаболізму, зокрема коротколанцюгові жирні кислоти. Порушення мікробного складу кишечника супроводжується зміною синтезу серотоніну, γ -аміномасляної кислоти, дофаміну, коротколанцюгових жирних кислот та інших біологічно активних сполук, що впливають як на місцеву імунну відповідь, так і на функціональний стан центральної нервової системи. Саме тому дисбіоз сьогодні розглядають як один із патогенетичних механізмів розвитку тривоги та депресії у пацієнтів із ЗЗК [3].

Не менш важливим фактором є наявність МС. Ожиріння, інсулінорезистентність, дисліпідемія та хронічне низькоінтенсивне запалення супроводжуються підвищеною продукцією прозапальних цитокінів, лептину, резистину та інших адипокінів, які можуть впливати як на активність запального процесу в кишечнику, так і на психоемоційний статус пацієнтів. Незважаючи на активне вивчення окремих аспектів взаємозв'язку між ЗЗК і МС, дані щодо їхнього сумарного впливу на розвиток афективних розладів залишаються обмеженими та потребують подальшого дослідження [1].

Особливої актуальності ця проблема набуває в умовах повномасштабної війни в Україні. Тривале перебування в умовах бойових дій, постійна загроза життю, фізичне та психоемоційне перевантаження є потужними стресогенними факторами, що значно підвищують ризик розвитку тривоги, депресії та посттравматичних стресових розладів. Військовослужбовці із хронічними захворюваннями, зокрема із ЗЗК, становлять особливо вразливу категорію пацієнтів, у яких стрес може не лише погіршувати психічне здоров'я, а й провокувати загострення основного захворювання. Сучасні огляди, присвячені психічному здоров'ю в умовах збройних конфліктів, підтверджують значне зростання поширеності тривожних розладів серед військових та цивільного населення, що обґрунтовує необхідність їх своєчасного виявлення та корекції [4].

Для оцінки психоемоційного стану у пацієнтів із ЗЗК найчастіше застосовують валідовані психометричні інструменти, серед яких провідне місце займає госпітальна шкала тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), що рекомендована міжнародними експертами для скринінгу афективних розладів у гастроентерологічній практиці. Для оцінки суб'єктивного рівня стресу широко використовується шкала Perceived Stress Scale (PSS-10), яка дозволяє кількісно оцінити індивідуальне сприйняття стресових подій незалежно від їх об'єктивної інтенсивності. Використання цих інструментів забезпечує раннє виявлення психоемоційних порушень і сприяє своєчасному впровадженню мультидисциплінарного підходу до лікування пацієнтів [5].

Таким чином, значна поширеність тривожних і депресивних розладів при ЗЗК, потенційний вплив МС та хронічного воєнного стресу на психоемоційний стан пацієнтів, а також недостатня кількість досліджень, присвячених військовослужбовцям, визначають актуальність проведення цієї роботи. Вивчення взаємозв'язку між тривогою, депресією, рівнем сприйняття стресу та метаболічними порушеннями дозволить оптимізувати комплексне ведення цієї категорії пацієнтів, своєчасно виявляти осіб із високим ризиком психоемоційної дезадаптації та поліпшити результати лікування.

Мета дослідження: оцінити особливості тривоги, депресії та рівня сприйняття стресу у військовослужбовців із ЗЗК залежно від наявності МС.

Матеріали та методи

Обстежено 36 військовослужбовців, хворих на ЗЗК, зокрема 26 пацієнтів з ВК та 10 — з ХК, середнім віком ($40,5 \pm 1,6$) року, всі пацієнти були чоловічої статі.

Дослідження було схвалено комісією з медичної та біологічної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (протокол № 4 від 03.08.2026 р.). Згідно з висновками стаття відповідає всім вимогам морально-етичних норм відповідно до Гельсінської декларації (1964), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, правилам GCP, положенням ВООЗ, Міжнародної ради наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983) та законам України.

Для підтвердження діагнозу всім пацієнтам проводились ендоскопічні дослідження товстої кишки за загальноприйнятими методиками з використанням відеокOLONоскопа Olympus EVIS EXERA III та SonoScape HD 500 (Японія). У переважній більшості випадків виконували ілеоколоноскопію, але при ознаках вираженого загострення ЗЗК у зв'язку з небезпекою проведення колоноскопії в поодиноких випадках виконано огляд тільки ректосигмоїдального відділу, що не дало змоги визначити протяжність ураження. У цих випадках враховували дані попередніх досліджень. У всіх пацієнтів діагноз підтверджено морфологічно.

Пацієнти розподілені на групи залежно від наявності МС згідно з критеріями Міжнародної діабетичної федерації (IDF): 31 пацієнт без МС та 5 пацієнтів з МС.

Тяжкість перебігу захворювань визначалась за Mayo Scoring System (індекс Мейо) для хворих на ВК та за індексом Беста (CDAI) для пацієнтів з ХК. Переважна частина хворих на ВК (84,6 %) мала середній ступінь тяжкості, серед хворих на ХК також переважали пацієнти із середнім ступенем тяжкості (90,0 %).

Для оцінки тривоги та депресії використовували HADS: опитування пройшли 29 пацієнтів без МС та 5 пацієнтів з МС. Рівень сприйняття стресу визначали за шкалою PSS-10: анкетування пройшли всі обстежені (31 пацієнт без МС та 5 пацієнтів з МС).

Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1. Кількісні дані подані у вигляді середнього (М) та стандартної помилки (m). Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. Для порівняння показників застосовували параметричний критерій (t-критерій Стюдента для незалежних вибірок). Різниця вважалася вірогідною при $p < 0,05$. Вираженість взаємозв'язків між змінними оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Пірсона (r).

Результати

Встановлено, що у 52,9 % обстежених пацієнтів діагностувалися тривожні та у 38,2 % — депресивні зміни різного ступеня вираженості за шкалою HADS.

Середні значення тривоги в 1,2 раза перевищували середні значення депресії в обстежених пацієнтів. При цьому у хворих на 33К з МС середні значення тривоги в 1,3 раза більше, а середні значення депресії — в 1,26 раза більше, ніж у пацієнтів із 33К без МС (табл. 1).

Внутрішньогруповий аналіз показав, що тривожні розлади за шкалою HADS виявлено у 16 із 29 (55,1 %) пацієнтів із 33К без МС, з яких у 11 (37,9 %) діагностовано субклінічно виражену тривогу, а у 5 (17,2 %) — клінічно виражену (рис. 1). У групі пацієнтів із 33К у поєднанні з МС тривожні розлади встановлено у 2 із 5 (40,0 %) обстежених, причому в усіх випадках вони відповідали клінічно вираженій тривозі, тоді як субклінічні прояви не реєструвалися. Аналіз структури тривожних розладів свідчить, що субклінічна тривога (8–10 балів за HADS) була характерною виключно для пацієнтів без МС, тоді як клінічно виражена тривога (≥ 11 балів) у групі із 33К та МС спостерігалася у 2,3 раза частіше,

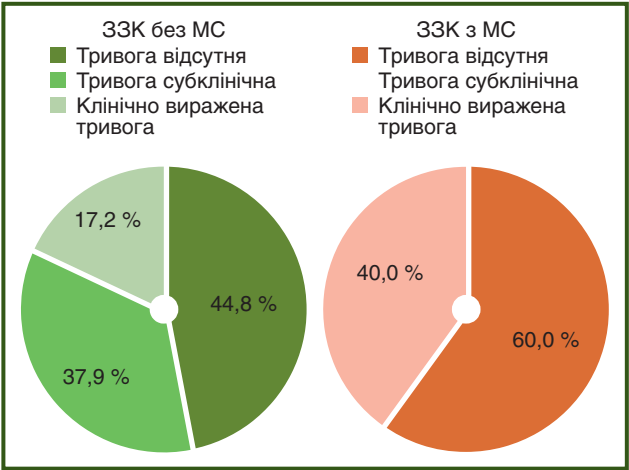


Рисунок 1 — Оцінка тривожних змін по групах за шкалою HADS

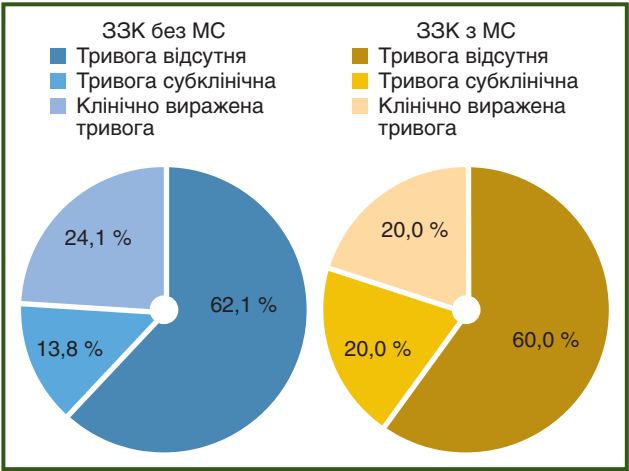


Рисунок 2 — Оцінка депресивних змін по групах за шкалою HADS

ніж у пацієнтів без МС (40,0 проти 17,2 %). Разом із тим інтерпретацію отриманих відмінностей слід здійснювати з обережністю, з огляду на невелику чисельність групи пацієнтів із МС ($n = 5$), що обмежує статистичну потужність порівняльного аналізу.

Депресивні розлади виявлено в 11 із 29 (37,9 %) пацієнтів із 33К без МС. При цьому клінічно виражена депресія реєструвалася у 1,7 раза частіше, ніж субклінічна (24,1 проти 13,8 % відповідно) (рис. 2). У групі пацієнтів із 33К у поєднанні з МС депресивні розлади спостерігалися у 40,0 % випадків, при цьому частота субклінічно та клінічно вираженої депресії була однаковою і становила по 20,0 %.

Незважаючи на певні відмінності у структурі депресивних порушень між досліджуваними групами, загальний характер їх розподілу був подібним. Водночас інтерпретацію міжгрупових відмінностей слід здійснювати з обережністю через невелику чисельність пацієнтів у групі із 33К та МС ($n = 5$), що обмежує статистичну потужність дослідження.

У табл. 2 наведено структуру поєднання тривожних і депресивних розладів, оцінених за шкалою HADS, у пацієнтів із 33К залежно від наявності МС, а також у

Таблиця 1 — Результати діагностики тривоги та депресії в обстежених пацієнтів за даними HADS по групах

Шкала HADS	Група	Значення показника, М ± m
Тривога	33К без МС (n = 29)	7,34 ± 0,83
	33К з МС (n = 5)	9,20 ± 2,65
	Усього (n = 34)	7,62 ± 0,80
Депресія	33К без МС (n = 29)	6,00 ± 0,77
	33К з МС (n = 5)	7,60 ± 2,46
	Усього (n = 34)	6,24 ± 0,74

Таблиця 2 — Поєднання депресивних та тривожних змін за шкалою HADS

Ви́раженість комбінації змін	33К без МС (n = 29)		33К з МС (n = 5)		Усього (n = 34)	
	n	%	n	%	n	%
Поєднання тривожних та депресивних змін	9	31,0	2	40,0	11	32,3
Поєднання однако́во клінічно ви́ражених тривожних та депресивних змін	2	6,9	1	20,0	3	8,8
Поєднання однако́во субклінічно ви́ражених тривожних та депресивних змін	2	6,9	0	0	2	5,8
Поєднання клінічно ви́раженої тривоги та субклінічно ви́раженої депресії	2	6,9	1	20,0	3	8,8
Субклінічно ви́ражена тривога та клінічно ви́ражена депресія	3	10,3	0	0,0	3	8,8
Тільки тривожні розлади	6	20,7	0	0,0	6	20,7
Тільки депресивні розлади	2	6,9	0	0,0	2	5,8
Норма за обома шкалами (тривоги та депресії)	10	34,4	3	60,0	13	38,2

загальній вибірці. Аналіз отриманих результатів засвідчив, що коморбідність тривоги та депресії є поширеною серед обстежених пацієнтів незалежно від наявності МС. Поєднання тривожних і депресивних розладів різного ступеня вираженості виявлено у 31,0 % пацієнтів із 33К без МС та у 40,0 % пацієнтів із 33К у поєднанні з МС. Детальний аналіз показав неоднорідність структури коморбідних афективних порушень. Зокрема, поєднання однако́во ви́ражених клінічних або субклінічних проявів тривоги та депресії реєструвалося у 13,8 % пацієнтів без МС та у 20,0 % пацієнтів з МС.

Випадки дисоційованого поєднання, коли один із компонентів (тривога чи депресія) досягав рівня клінічної вираженості, а інший залишався на субклінічному рівні, сумарно становили 17,2 % у групі 33К без МС та 20,0 % у групі 33К із МС.

Мономорфні розлади (тільки тривожні або тільки депресивні) частіше зустрічалися у пацієнтів без МС (сумарно 27,6 %), тоді як у групі з МС такі випадки були відсутні.

Примітно, що найбільша частка пацієнтів в обох групах мала нормальні показники за обома підшкалами HADS: 34,4 % у групі 33К без МС та 60,0 % у групі 33К з МС. Рівень депресії мав зв'язок з рівнем тривоги ($r = 0,651$; $p < 0,0001$) і сприйняттям стресу ($r = 0,651$; $p < 0,0001$).

Отримані результати вказують на значну поширеність коморбідних афективних розладів при 33К.

Таким чином, у 19 з 34 (55,9 %) обстежених пацієнтів діагностувалися депресивні і/або тривожні зміни різного ступеня вираженості за шкалою HADS, які у 32,3 % з них поєднувалися. Клінічно ви́ражена тривога та депресія були виявлені у 23,5 % кожна, і такі зміни потребують терапевтичної корекції.

Наявність МС асоціюється зі зростанням інтенсивності афективних розладів, зокрема клінічно значущої тривоги. Коморбідність тривоги та депресії зустрічається у третини пацієнтів і може обтяжувати перебіг основної патології.

Дослідження сприйняття стресу за шкалою PSS-10. У дослідженні рівня сприйняття стресу за шкалою PSS-10 було анкетовано 36 пацієнтів, серед яких 31 входив до групи без МС та 5 — до групи з МС. У структурі рівнів сприйняття стресу серед пацієнтів без МС пере-

важав помірний рівень, який був притаманний 27 обстеженим (87,1 %). Низький рівень зареєстровано у 3 (9,7 %) військовослужбовців, тоді як високий рівень виявлений лише у 1 пацієнта (3,2 %).

У групі з МС також домінував помірний рівень сприйняття стресу — у 4 пацієнтів (80,0 %), а решта 20,0 % мали низький рівень стресосприйнятливості; випадків високого рівня не зафіксовано.

Середні значення показника за PSS-10 наведено в табл. 3. У групі без МС середній бал становив ($19,74 \pm 0,79$), тоді як у групі з МС — ($15,60 \pm 2,25$). Незважаючи на те, що середнє значення показника в групі без МС було в 1,3 раза вищим, статистично вірогідної різниці між групами не виявлено.

Таблиця 3 — Результати дослідження сприйняття стресу за шкалою PSS-10 по групах

Група	Значення показника, $M \pm m$
33К без МС (n = 31)	$19,74 \pm 0,79$
33К з МС (n = 5)	$15,60 \pm 2,25$

Отримані дані свідчать про загальне домінування помірного рівня стресосприйняття у військовослужбовців обох груп, а також про відсутність значущого впливу наявності МС на показник суб'єктивного стресу за шкалою PSS-10 у досліджуваній вибірці.

Водночас невелика кількість обстежених пацієнтів, включення до дослідження тільки осіб чоловічої статі (обмежує можливість екстраполяції на жінок-військовослужбовців), одномоментний дизайн дослідження без урахування тривалості основного захворювання (33К), перебування на військовій службі обмежують статистичну потужність дослідження; через це необхідні подальші дослідження.

Обговорення

Отримані результати підтверджують значну поширеність психоемоційних порушень серед пацієнтів із 33К. У нашому дослідженні симптоми тривоги були виявлені у 52,9 % пацієнтів, а симптоми депресії — у 38,2 %. Ці показники перевищують середні значення, наведені у більшості

міжнародних досліджень. Так, систематичний огляд та метааналіз, що охопив понад 30 тис. пацієнтів із 33К, показав поширеність симптомів тривоги 32,1 %, а депресії — 25,2 %, причому при активному перебігу захворювання частота тривоги досягала 57,6 %, а депресії — 38,9 % [6].

Вища частота афективних розладів у нашій когорті, ймовірно, пояснюється особливостями досліджуваної популяції — військовослужбовці, які перебували в умовах тривалого психоемоційного навантаження, пов'язаного з воєнним станом. Сучасні дослідження демонструють, що хронічний стрес є незалежним фактором ризику загострення 33К та розвитку тривожно-депресивних розладів через активацію осі «гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози», зміну проникності кишкового бар'єра та порушення мікробіоти [7].

У нашому дослідженні середній рівень тривоги перевищував середній рівень депресії приблизно на 22 %, що узгоджується з міжнародними даними. У великому огляді Bisgaard та співавт. (2022) показано, що саме тривога є найчастішим психічним розладом при 33К, особливо під час активної фази захворювання та у пацієнтів молодого віку [7].

Особливий інтерес становлять результати пацієнтів із поєднанням 33К та МС. Хоча через невелику чисельність цієї групи статистично вірогідних відмінностей не отримано, спостерігалася тенденція до вищих середніх показників тривоги ($9,20 \pm 2,65$ проти $7,34 \pm 0,83$ бала) та депресії ($7,60 \pm 2,46$ проти $6,00 \pm 0,77$ бала), а також більшої частоти клінічно вираженої тривоги. Подібні результати можуть бути пояснені взаємодією хронічного системного запалення, інсулінорезистентності, дисбалансу адипокінів і порушеннями функціонування осі «кишечник — головний мозок». Сучасні оглядові роботи підкреслюють, що прозапальні цитокіни, кишковий дисбіоз та зміни вагусної сигналізації є спільними механізмами розвитку 33К і афективних розладів [7].

Коморбідність тривоги та депресії виявлена у 32,3 % наших пацієнтів. Це узгоджується з даними систематичного огляду, який показав, що психіатричні коморбідні стани зустрічаються у пацієнтів із 33К вірогідно частіше, ніж у загальній популяції, а ризик розвитку депресії та тривоги підвищений відповідно на 42 та 30 % [8].

Встановлена сильна позитивна кореляція між рівнями тривоги та депресії ($r = 0,651$; $p < 0,0001$) підтверджує сучасну концепцію їх взаємного потенціювання. Метааналіз 2023 року продемонстрував двонаправлений зв'язок між 33К та психоемоційними розладами: після встановлення діагнозу 33К ризик розвитку тривоги збільшується на 48 %, а депресії — на 55 %, тоді як у пацієнтів з депресією ризик розвитку 33К майже подвоюється [9].

Результати оцінки сприйняття стресу за шкалою PSS-10 показали переважання помірного рівня стресу незалежно від наявності МС. Відсутність вірогідних міжгрупових відмінностей, ймовірно, пояснюється тим, що всі учасники дослідження перебували в однакових умовах воєнного часу, який є потужним універсальним стресогенним фактором. У сучасних оглядах зазначено, що саме тривалий психоемоційний стрес, а не окремі метаболічні фактори значною мірою визначає тяжкість психологічних проявів у військовослужбовців [10].

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що вони підтверджують необхідність рутинного скринінгу психоемоційного стану пацієнтів із 33К з використанням валідованих інструментів (HADS, PSS-10), особливо у військовослужбовців. Сучасні міжнародні рекомендації наголошують, що своєчасне виявлення та лікування тривоги й депресії здатне поліпшити якість життя, підвищити прихильність до терапії та потенційно знизити ризик загострень захворювання [7].

Висновки

1. У 52,9 % військовослужбовців із 33К виявлено тривожні, а у 38,2 % — депресивні розлади різного ступеня вираженості.
2. Пацієнти із 33К та МС характеризуються тенденцією до більш високих рівнів тривоги та депресії, а також більшою частотою клінічно вираженої тривоги.
3. Коморбідні тривожно-депресивні розлади спостерігаються у третини пацієнтів і можуть негативно впливати на перебіг 33К.
4. Переважна більшість військовослужбовців характеризується помірним рівнем сприйняття стресу, який не залежить від наявності МС.
5. Отримані результати обґрунтовують доцільність включення психоемоційного скринінгу до комплексного обстеження військовослужбовців із 33К для своєчасної психологічної та психіатричної підтримки.

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

Інформація про фінансування. Робота виконувалася в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити особливості нутритивного статусу та метаболічних розладів у військовослужбовців з ерозивно-виразковими ураженнями езофагогастродуоденальної зони та запальними захворюваннями кишечника» (номер держреєстрації 0125U001691). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів. Стойкевич М.В. — концепція дослідження, дизайн дослідження, аналіз даних анкетування, написання статті; Недзвецька Н.В. — оформлення та редагування статті; Тарасова Т.С. — статистична обробка матеріалу, редагування статті.

Список літератури

1. From gut inflammation to psychiatric comorbidity: mechanisms and therapies for anxiety and depression in inflammatory bowel disease / K. Luo et al. *J Neuroinflammation*. 2025. Vol. 22. P. 149. <https://doi.org/10.1186/s12974-025-03476-6>.
2. Cui Y., Huang Y. The gut-brain axis in comorbidity of inflammatory bowel disease and anxiety/depression: mechanisms, controversies, and future directions. *Int J Gen Med*. 2026. Vol. 6. (19). P. 612029. doi: 10.2147/IJGM.S612029. PMID: 42281655; PMCID: PMC13252037.
3. Gut microbiota alterations associated with anxiety and depression in inflammatory bowel disease: a systematic review of prospective cohorts and randomized trials / T. Zhang et al. *Front Microbiol*. 2026. Vol. 2(17). P. 1853009. doi: 10.3389/fmicb.2026.1853009. PMID: 42311388; PMCID: PMC13269098.

4. Zhang S.X., Li L.Z. War anxiety: a review. *Curr Psychiatry Rep.* 2025. Vol. 27(2). P. 140-146. doi: 10.1007/s11920-024-01583-4. Epub 2024 Dec 30. PMID: 39738916.
5. Tse C.S., Singh S., Sandborn W.J. A framework for clinical trials of neurobiological interventions that target the gut-brain axis in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2022. Vol. 28(5). P. 788-800. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab153>.
6. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis / B. Barberio et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021. Vol. 6(5). P. 359-370. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00014-5.
7. Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment / T.H. Bisgaard et al. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022. Vol. 19. P. 717-726. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00634-6>.
8. The burden of psychiatric manifestations in inflammatory bowel diseases: a systematic review with meta-analysis / S. Massironi et al. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2025. Vol. 31. P. 1441-1459. <https://doi.org/10.1093/ibd/izae206>.
9. The bidirectional risk of inflammatory bowel disease and anxiety or depression: A systematic review and meta-analysis / T.H. Bisgaard et al. *Gen Hosp Psychiatry.* 2023. Vol. 83. P. 109-116. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2023.05.002. Epub 2023 May 5. PMID: 37172544.
10. Risk factors for adverse health in military and law enforcement personnel; an umbrella review / P. Stegerhoek et al. *BMC Public Health.* 2024. Vol. 24(1). P. 3151. doi: 10.1186/s12889-024-20553-2. PMID: 39538210; PMCID: PMC11562480.

Отримано/Received 03.03.2026

Рецензовано/Revised 16.04.2026

Прийнято до друку/Accepted 18.04.2026 ■

Information about authors

Maryna Stoikeych, 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>

Natalia Nedzvetska, 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: knopchkanv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8378-9427>

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>

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

Information about funding. The work was performed as part of research work "To study the characteristics 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). All patients signed an informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. M.V. Stoikeych — concept of research, design of research, analysis of survey data, writing an article; N.V. Nedzvetska — formatting and editing of the article; T.S. Tarasova — statistical processing of material, editing of the article.

M.V. Stoikeych, N.V. Nedzvetska, T.S. Tarasova
SI "Institute of Gastroenterology of NAMSU", Dnipro, Ukraine

Comorbidity of inflammatory bowel disease and metabolic syndrome in military personnel: psychosomatic and clinical aspects

Abstract. Background. The study of the psychoemotional state of military personnel with inflammatory bowel disease (IBD) against the background of metabolic syndrome (MS) is extremely relevant due to the synergy of chronic combat stress, systemic inflammation and metabolic disorders, which significantly worsen adaptation, increase the risk of IBD relapses and severe depressive and anxiety disorders. The purpose is to assess the levels of anxiety, depression and stress perception in military personnel with inflammatory bowel disease depending on the presence of MS. **Materials and methods.** Thirty-six military personnel with IBD were examined. To assess anxiety and depression, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used, the level of stress perception was determined by means of the Perceived Stress Scale (PSS-10). Patients were divided into two groups: with IBD without MS ($n = 31$; 29 of them were examined using the HADS and 31 using the PSS-10), and with IBD with MS ($n = 5$). **Results.** Anxiety disorders were detected in 52.9 % of patients, depressive disorders in 38.2 %. The average level

of anxiety exceeded the average level of depression by 1.2 times. In participants with MS, the average indicators of anxiety and depression were higher than in those without MS. Comorbid anxiety-depressive disorders were diagnosed in 32.3 % of the examinees, and among patients with MS, they occurred more often. A close positive correlation was found between the levels of anxiety and depression ($r = 0.651$; $p < 0.0001$), as well as between the level of depression and the indicator of stress perception ($r = 0.651$; $p < 0.0001$). According to the PSS-10, most patients in both groups had a moderate level of stress without statistically significant intergroup differences. **Conclusions.** Psychoemotional disorders are common among military personnel with IBD. The presence of MS is associated with a tendency to greater severity of anxiety and depressive manifestations, while the level of subjective stress perception does not significantly depend on the presence of MS.

Keywords: inflammatory bowel diseases; military personnel; anxiety; depression; HADS; PSS-10; metabolic syndrome

K. Zhelyazkov

II Department of Internal Diseases, Medical University of Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria

Risk factors and a risk-oriented approach to the prevention and diagnosis of gastric cancer

Abstract. Background. The purpose of the study was to substantiate a preventive and diagnostic approach to gastric carcinoma by generalising risk factors associated with the initiation and progression of gastric oncogenesis.

Materials and methods. The study was based on a theoretical analysis of 72 scientific sources published between 2020 and April 2026. Analysis was used to identify groups of gastric cancer risk factors and the mechanisms of the carcinogenic effect. Synthesis made it possible to generalise epidemiological, clinical and molecular biological data. Comparison was applied to assess the significance of individual factors in terms of evidence level and preventive value, while systematisation was used to organise these factors by aetiological nature, modifiability, and potential for preventive correction. **Results.** The analysis showed that gastric cancer has a multifactorial nature. Its risk develops under the influence of infectious, nutritional, behavioural, hereditary, socio-economic and environmental factors. *Helicobacter pylori* infection has the strongest evidential and preventive significance, as it is associated with chronic inflammation and precancerous changes in the gastric mucosa. It is also a modifiable infectious factor that can be targeted through eradication therapy. Atrophic gastritis, intestinal metaplasia and dysplasia were identified as key morphological markers of increased risk. Dietary and behavioural factors are mainly modifiable, whereas family history and genetic predisposition are important for risk stratification. Timely diagnosis requires a combination of endoscopy, biopsy, histological examination, serological indicators and molecular markers. A risk-based approach is the most justified, with surveillance intensity determined by the combination of risk factors, precancerous changes and access to diagnostic methods. **Conclusions.** The findings confirm that preventing the late detection of gastric cancer requires an integrated model combining causal risk assessment, monitoring of precancerous conditions and differentiated selection of diagnostic methods. These results may be used by gastroenterologists, oncologists, family doctors and public health specialists to identify high-risk groups, plan endoscopic surveillance, organise preventive work and improve algorithms for the early detection of gastric cancer.

Keywords: *Helicobacter pylori*; atrophic gastritis; intestinal metaplasia; dysplasia; endoscopy; biopsy, carcinogenesis

Introduction

Gastric cancer requires close study because of its high incidence, high mortality and the long asymptomatic course of precancerous changes. According to the Global Cancer Observatory [1], 968,784 cases of gastric cancer and 660,175 deaths from the disease were registered worldwide in 2022. Given these indicators, gastric cancer ranked fifth among human malignant neoplasms. The study of risk factors makes it possible to identify individuals at increased risk. When such factors are not recognised in patients with precancerous changes, the chances of timely detection and removal of early carcinoma decrease before tumour invasion or metastasis develops [2].

Epidemiological analysis also helps clarify the relationship between gastric cancer, demographic change, dietary habits and behavioural factors [3]. In Europe, the decline in incidence was linked to improved sanitation, dietary changes, a lower prevalence of *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) and the treatment of precancerous conditions, as shown by Sebesta et al. [4]. These trends reveal that risk formation begins long before the tumour is detected. Behavioural and social factors are also crucial. Nikolov and Georgieva [5] related these factors to dietary habits, preventive awareness and access to medical supervision before the onset of gastric cancer. Prevention of gastric cancer can be understood as both a medical and a social problem. Morgan et al. [6] developed a

forecast of morbidity and mortality in 185 countries, taking demographic changes up to 2040 into account. These data showed that population ageing may maintain a high burden of gastric cancer, even if some modifiable risks decline.

The pathogenesis of gastric carcinoma is most consistently explained by prolonged infectious and inflammatory damage to the mucosa, followed by the development of atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia [7]. In Bulgarian patients, Boyanova et al. [8] identified mixed multiple-genotype *H. pylori* infections, which supports the view that the bacterial factor is heterogeneous. These findings suggest that the carcinogenic potential of infection depends on gastric colonisation and on strain differences that may intensify inflammatory epithelial damage. Dyankov et al. [9] examined the diagnostic aspect of bacterial virulence. The author associated it with the detection of the *H. pylori* blood group antigen-binding adhesin (BabA) using biosensor technologies. BabA is an adhesion protein that promotes bacterial attachment to the gastric epithelium. This approach shifts infectious risk assessment from the simple identification of infection towards the profiling of potentially aggressive bacterial behaviour. Collatuzzo et al. [10] studied the interaction between *H. pylori* and other carcinogenic factors. The researchers showed that cancer risk increased when infection was combined with smoking, diet and other external influences. Balendra et al. [11] linked the stronger damaging effect of *H. pylori* under high-salt dietary conditions to a higher likelihood of neoplastic transformation of the mucosa. According to these data, the greatest risk arises from the combination of infection with excess salt, smoking and already established precancerous changes, rather than from the isolated effect of the bacterium.

Prevention of gastric cancer includes eradication of the infectious factor, detection of precancerous conditions and the use of endoscopic diagnosis to prevent the development of invasive tumours [12]. Liou et al. [13] justified *H. pylori* screening and eradication as a way to reduce the risk of gastric carcinoma at both individual and population levels. Eradication has the greatest preventive effect before pronounced atrophy, intestinal metaplasia or dysplasia develops. Pathological changes did not acquire a stable precancerous character. Yao et al. [14] related the diagnosis of early gastric cancer to the quality of gastroscopy, assessment of lesion boundaries, analysis of the surface and vascular pattern, and morphological verification of suspicious areas. This diagnostic algorithm helps distinguish early carcinoma from benign and precancerous changes. It is directly relevant to the choice of treatment strategy. Angelov et al. [15] systematised diagnostic and therapeutic approaches to gastric cancer from the perspective of consistent patient management, including diagnosis and treatment selection. In this model, early morphological verification of the tumour makes it possible to assess the depth of invasion, lymphatic risk and the possibility of endoscopic treatment instead of surgical intervention. Vladov et al. [16] demonstrated the consequences of late detection using the example of multi-visceral resections in advanced gastric cancer. Local tumour spread increases the extent of surgery, makes treatment more traumatic and complicates radical removal of the neoplasm.

Although the epidemiology of gastric cancer, the role of *H. pylori*, nutritional and behavioural factors, precancerous changes and endoscopic diagnosis were widely studied, the available evidence remains insufficiently systematised. In particular, there is a need to connect data on risk factors with the mechanisms of oncogenesis, the contribution to carcinogenic action and the practical significance for preventive and diagnostic medicine [17].

The purpose of the study was to theoretically substantiate a risk-based approach to the prevention and timely diagnosis of gastric carcinoma, taking into account the evidential significance of risk factors, the role of these factors in triggering oncogenesis and the combined carcinogenic action of these determinants. The objectives of the study were to analyse known risk factors for gastric cancer and the impact of factors on the initiation of oncogenesis, define the determinants and combinations of factors with the greatest importance for gastric cancer development, and substantiate a preventive and diagnostic approach that includes testing for *H. pylori*, gastroscopy, biopsy, serological tests and other modern methods for the early detection of gastric cancer.

Materials and methods

The study was conducted as a theoretical and analytical study with elements of source systematisation. Its source base consisted of scientific publications, clinical guidelines, consensus documents and registry studies. Relevant sources were searched in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science and Google Scholar, as well as on the ScienceDirect, SpringerLink and Wiley Online Library platforms. Additional materials were included when these materials contained information on gastric cancer prevention, *H. pylori* eradication, precancerous conditions of the gastric mucosa or diagnostic surveillance of patients at risk. These included the American Gastroenterological Association guideline on gastrointestinal examination in iron-deficiency anaemia [18], the British Society of Gastroenterology guideline on the management of iron-deficiency anaemia in adults [19], the American College of Gastroenterology guideline on gastric precancerous conditions [20] and the International Agency for Research on Cancer report on *H. pylori* screening and eradication strategies for gastric cancer prevention [21].

The main search queries were formulated in English and covered four thematic areas: gastric cancer risk factors, gastric carcinogenesis, precancerous conditions of the gastric mucosa and methods for the early detection of gastric cancer. The search terms included: gastric cancer risk factors, stomach cancer epidemiology, *H. pylori* and gastric cancer, dietary risk factors gastric cancer, smoking and gastric cancer, salt intake gastric cancer, genetic susceptibility gastric cancer, gastric cancer prevention, early gastric cancer diagnosis, gastric cancer screening, endoscopic diagnosis of gastric cancer, gastric precancerous lesions diagnosis, serological biomarkers gastric cancer and liquid biopsy gastric cancer. Combined queries with logical operators were also used: gastric cancer AND *H. pylori* AND eradication, gastric cancer AND risk factors AND prevention, early gastric cancer AND endoscopy, gastric cancer AND screening AND risk factors, and gastric cancer AND biomarkers AND early detection.

Sources directly related to gastric cancer risk factors, mechanisms of gastric oncogenesis, precancerous mucosal conditions and methods of timely diagnosis were also used within the framework of the analysis. Preference was given to peer-reviewed publications, clinical guidelines, consensus documents, systematic reviews, meta-analyses, cohort studies and population-based studies. These sources were selected when the sources described the biological, clinical or epidemiological mechanisms through which specific risk factors could influence gastric cancer development. Sources were excluded if these sources had no direct connection with gastric cancer, discussed general oncological risks without reference to the stomach, duplicated other materials, lacked a clear methodology or belonged to advertising, popular or non-peer-reviewed literature. The final source database consisted of 72 scientific sources published between 2020 and April 2026.

Theoretical processing of the material involved analysis, synthesis, comparison, systematisation and generalisation. Analysis was used to identify the main groups of gastric cancer risk factors: infectious factors, primarily associated with *H.pylori* [21, 22], genetic factors [23–25], nutritional factors [23, 26, 27], behavioural factors [25, 28], socio-economic factors [28–31] and environmental factors [24, 32, 33]. Methods of timely diagnosis were examined separately and included endoscopic [34–36], serological [37–39], histological [40, 41] and molecular biological approaches [42–44]. Synthesis made it possible to combine epidemiological, clinical and molecular biological data into a coherent picture of the multifactorial nature of gastric cancer. Comparison was applied to assess risk factors by the level of evidential support, biological plausibility of carcinogenic effects, reproducibility, and possible preventive impact. Systematisation was used to classify risk factors by aetiology, modifiability, mechanisms of influence on gastric cancer development and significance for prevention. Generalisation made it possible to formulate an overall approach to the prevention and diagnosis of gastric cancer [45–47].

The significance of risk factors was assessed qualitatively, as no statistical recalculation of primary data was performed. The assessment took into account the frequency with which a factor was mentioned in scientific studies, its confirmation in systematic reviews, meta-analyses and large-scale studies, biological plausibility, reproducibility across different populations, potential for preventive intervention and quantitative indicators, including odds ratio, relative risk and hazard ratio. A high level of evidence was assigned to factors. These factors were related to gastric cancer. This correlation was repeatedly confirmed in different types of studies, had a biologically substantiated carcinogenic mechanism and was practically relevant for prevention, early detection or surveillance. A moderate-to-high level was used for factors supported by convincing evidence. However, the strength of association or reproducibility of results varied depending on the population, exposure duration, combination with other risk factors or assessment method. A moderate level was assigned to factors with a confirmed but less uniform, or mainly additive, effect on gastric cancer risk. A context-dependent level was applied to factors that did not always act as direct aetiological

causes. Nevertheless, these determinants influenced the conditions under which risk developed. These factors also affected access to prevention, timeliness of diagnosis, regularity of screening and the subsequent patient pathway. The modifiability of each factor was assessed according to the possibility of targeted elimination, correction, or control. Factors that could be directly influenced through preventive measures were marked as “yes”. Hereditary or genetic characteristics that could not be modified were marked as “no”. Conditions that could not be completely eliminated, but could be controlled through surveillance, early detection or organisational preventive measures, were marked as “partially”.

Results and discussion

Epidemiological features and multifactorial development of gastric cancer

Gastric cancer creates a substantial epidemiological burden. This is reflected in high incidence rates in certain regions, its contribution to mortality from malignant neoplasms, and the strong dependence of prognosis on the stage at which the disease is detected. Epidemiological analysis helps identify population groups in which gastric cancer develops under the influence of several types of factors. According to the analysed sources, these determinants encompass infectious, nutritional, behavioural, hereditary, socio-economic and environmental factors [23, 29, 32, 48].

The analysis of epidemiological sources showed marked geographical and population-level differences in gastric cancer incidence and mortality. The greatest burden was observed in Asia, especially East Asia. In Europe, incidence rates were lower, although the clinical significance of the disease remained high because of mortality and the need for early detection. The epidemiological situation also varied within Europe. This may reflect differences in the prevalence of *H.pylori*, dietary and behavioural factors, population age structure and access to early diagnosis [30, 32]. The position of Thrift et al. [29] is consistent with statistical data on the burden of gastric cancer. The authors pointed out the interaction of multiple factors, which helps interpret regional differences more accurately. Lower incidence in some regions does not necessarily mean lower clinical risk. Limited screening may still lead to high mortality. Regional differences reflect both the influence of local risk factors and the availability of diagnostic services.

Dietary and behavioural factors form a separate part of the global risk structure for gastric cancer, as these factors are common across different populations. These determinants encompass smoking, a high-salt diet, consumption of heavily salted foods, insufficient intake of vegetables and fruit, and other lifestyle-related influences with carcinogenic potential [26, 31]. Lee [38] also defined nutrition, smoking, alcohol and other lifestyle components as non-infectious determinants of gastric cancer. These factors have independent significance and should not be treated merely as a background to infection-driven carcinogenesis. Prevention of gastric cancer should include behavioural risk reduction. The dietary study by Kumo [27] adds a critical clarification: diet may interact with infectious factors, and this combination can increase the risk of gastric cancer. Dietary and behavioural

factors should be considered both as independent influences and as factors that may strengthen cancer risk in the presence of infection [49].

H.pylori infection is one of the best-established risk factors for gastric cancer. Its effect should be understood within a multifactorial model rather than in isolation. Infection of the gastric mucosa with *H.pylori* initiates chronic inflammation, which may gradually lead to epithelial atrophy, impaired regeneration, intestinal metaplasia and malignant transformation [21, 50]. The course of disease differs among infected individuals because progression towards a precancerous state depends on several factors, including the duration of infection, diet, smoking, age and hereditary predisposition. The pathogenetic significance of this mechanism was confirmed by Link et al. [22]. The researchers described *H.pylori*-induced carcinogenesis as a sequential transition from chronic gastritis to precancerous conditions and gastric cancer. Salvatori et al. [51] examined this process at the molecular level and linked *H.pylori*-induced gastritis with cellular dysregulation, persistence of the inflammatory microenvironment and changes that may promote tumorigenesis. *H.pylori* can be regarded as a basic trigger of malignant changes in the gastric mucosa. However, its significance depends on other influences and on the stage at which risk factors are detected.

Family history and hereditary predisposition also influenced individual risk. Nevertheless, these factors were most informative when assessed together with modifiable influences. In population studies, family history of gastric cancer was analysed alongside diet, behavioural characteristics and general lifestyle profile [25, 52]. This position is consistent with the findings of Yang et al. [23]. In the authors' work, gastric cancer was presented as a disease shaped by epidemiological, hereditary, infectious and behavioural factors. Ko [26], in the analysis of prevention through lifestyle modification, also pointed out the importance of behavioural correction even when non-modifiable risk factors were present. It is worth interpreting heredity as a reason for closer preventive surveillance, rather than as an isolated or fatal predictor.

Socio-economic and environmental factors help explain the uneven distribution of gastric cancer across populations. The above factors influence both the formation of risk and the likelihood of its detection. Lower income, unfavourable sanitary conditions, limited access to diverse foods, occupational exposures, environmental factors and unequal access to diagnostic procedures complicate the assessment of the individual contribution [30, 31]. He et al. [33] showed that environmental factors may become a reason of mucosal damage and the development of gastric carcinogenesis. Given this, differences between populations concern more than access to endoscopy in response to gastric symptoms. These distinctions also reflect environmental exposures and the availability of procedures for cancer detection. Social and environmental factors affect the epidemiology of gastric cancer through risk formation, duration of exposure and the possibility of detecting the effects on the gastric mucosa. The results of the analysis can be summarised in Table 1 showing the main determinants of gastric cancer risk, the effects of these factors and preventive value (Table 1).

The epidemiological features of gastric cancer point to its multifactorial nature. The disease develops under the influence of infectious, nutritional, behavioural, hereditary, social and environmental factors. *H.pylori* infection acts as an infectious trigger, but its carcinogenic effect is usually strengthened by other risk factors that support cancer development. Differences in gastric cancer patterns reflect variation in the manifestation of risk factors, access to detection and the monitoring of precancerous conditions of the gastric mucosa.

The significance of key risk factors for gastric cancer

The generalisation of the analysed sources showed that gastric cancer risk factors differ in the level of significance. Among infectious factors, *H.pylori* has particular importance because of its established association with gastric cancer and its potential for preventive correction [21, 50]. Unlike non-modifiable factors, this infection can be detected and

Table 1 — Main levels and determinants of epidemiological risk of gastric cancer

Risk level	Main determinants	Significance for the epidemiology of gastric cancer	Mechanism of action/preventive value
Infectious	<i>H.pylori</i> , chronic inflammation	Forms the basic pathogenetic background	Supports chronic mucosal inflammation, causes atrophy, intestinal metaplasia, and dysplasia; preventive importance lies in detection and eradication of <i>H.pylori</i>
Nutritional and behavioural	Salt, smoking, alcohol, lack of plant foods	Explains part of the modified population risk	Increases mucosal damage, oxidative stress, and carcinogenic effects of infectious background; preventive value is related to dietary correction, reduced salt intake, smoking cessation, and alcohol restriction
Hereditary	Family history, genetic predisposition	Identifies groups of increased individual risk	Reflects unmodified individual susceptibility to gastric carcinogenesis; preventive value lies in risk stratification and enhanced endoscopic surveillance
Socio-environmental	Living conditions, occupational exposures, access to diagnostics	Explains the unevenness of morbidity and mortality	It affects the duration of exposure to risk factors, the timeliness of treatment, and the availability of early diagnosis; the preventive value lies in the organisation of screening, preventive education, and access to endoscopic control

Source: compiled by the author based on Yang et al. [23], Zhang et al. [24], Man et al. [25], Ko [26], Thrift et al. [29], Wang et al. [30], Lin et al. [31], He et al. [33], Tulewicz-Marti et al. [53].

treated. Its importance is determined by its role in gastric carcinogenesis and by the possibility of using eradication as a preventive measure. Portillo-Miño et al. [54] indicated in the authors' study that *H.pylori* eradication may be used as part of gastric cancer prevention, especially in high-risk groups. Hamashima [55] developed this logic further by linking prevention to both eradication of the infectious factor and risk-stratified endoscopic screening. For this reason, *H.pylori* should be assessed as an aetiological factor and as a practical target for prevention.

Conditions of the gastric mucosa have a different type of significance because of appearing after exposure to risk factors. Atrophic gastritis, intestinal metaplasia and dysplasia require monitoring because of being related to an increased risk of malignant tissue transformation [20, 40]. Tjandra et al. [41] stressed this issue, showing that intestinal metaplasia requires risk stratification for targeted prevention. Precancerous conditions are not simply external risk factors. Such conditions indicate that a pathological process is already present in the mucosa and that the patient requires closer diagnostic attention.

Nutritional factors mainly have preventive significance. These factors can often be modified without invasive intervention. In contrast to *H.pylori*, dietary factors act over a long period and accumulate throughout life [23, 26]. Lin et al. [31] examined the population-level dimension of nutrition. The authors showed that a high-salt diet, considered one of the factors in gastric cancer development, influenced disease risk depending on the sociodemographic charac-

teristics of the population. The effect of nutrition is shaped by the carcinogenic mechanism and by how widespread the relevant dietary pattern is within a population. Nutritional influence can be evaluated as moderate or high due to its duration, prevalence, modifiability, and practical relevance for prevention.

Behavioural factors and familial hereditary predisposition should be defined not as separate factors leading directly to gastric cancer, but as criteria for establishing an individual risk profile. The assessment of these determinants is necessary, because behavioural factors can be modified. Meanwhile, the family factor cannot be changed but indicates the need for diagnostic procedures [18, 31]. Smoking is one of the behavioural factors relevant to prevention, since it is a modifiable factor that affects the development of gastric cancer. Alcohol consumption is also a relevant factor. However, its consideration as an additional modifiable factor that affects risk mainly in combination with other factors is required. Such factors can unfavourable nutrition, smoking, or already existing precancerous changes in the gastric mucosa. In the study by Wu et al. [56], the prevalence of precancerous changes among individuals who underwent screening was determined, taking into account the family history and other oncological diseases. The work of Luu et al. [57] showed that family history could influence the choice of diagnostic screening method for certain population groups. In the study by Trinh et al. [58], certain clusters of behavioural factors were found to be related to screening behaviour in the adult population.

Table 2 — Qualitative assessment of the evidentiary significance of gastric cancer risk factors

Risk factor	Level of confirmation	Modifiability	Practical significance
<i>H.pylori</i>	High	Yes	Detection, eradication, prevention of precancerous changes
Atrophic gastritis, intestinal metaplasia, dysplasia	High	Part	Endoscopic surveillance, early detection
High-salt diet and unhealthy eating	Moderate or high	Yes	Nutritional correction, reduction of salt load
Smoking	Moderate or high	Yes	Quitting smoking, reducing behavioural and total carcinogenic risk
Alcohol	Moderate	Yes	Limiting or stopping alcohol consumption, reducing additional damaging effects on the gastric mucosa
Family history and genetic predisposition	Moderate or high	No	Risk stratification, individualisation of surveillance
Socio-economic and environmental conditions	Context-sensitive	Partially	Explaining population differences, organising prevention

Notes: the assessment is qualitative and not a score scale: high level of evidence means that the factor is consistently confirmed in different types of studies, biologically valid and has practical significance for prevention or early detection; moderate level indicates evidence for less homogeneous or context-dependent results; context-dependent level means that the influence of the factor is realised mainly in combination with other risk determinants. Modifiability is indicated as “yes” if the factor can be purposefully changed or eliminated, “no” if the factor is not subject to correction, “partially” if direct elimination is impossible, but control, observation, or reduction of the influence of related factors are possible. Source: compiled by the author based on Morgan et al. [20], Park [21], Yang et al. [23], Man et al. [25], Ko [26], Kumo [27], Wang et al. [30], Lin et al. [31], He et al. [33], Zhang et al. [52], Portillo-Miño et al. [54], Hamashima [55], Wu et al. [56], Luu et al. [57], Trinh et al. [58], Brito Filho et al. [59], Kim et al. [60], Santellano et al. [61], Li and Zhang [62].

Given this, determining the individual risk of gastric cancer allows risk profiles to be formed. These profiles encompass both behavioural and familial hereditary factors and serve as a basis for establishing strategies for prevention, screening, and endoscopic surveillance of individual patients.

Socioeconomic and environmental factors are crucial in qualitative assessment, depending on the elements included in the overall assessment. It can be explained with the fact that these determinants are not always direct causes of gastric cancer but affect the possibility of its detection [30, 33]. It was also established that delayed diagnosis and treatment are among the factors that affect the course of gastric cancer. Brito Filho et al. [59] pointed out the influence of social factors on delayed detection and treatment of gastric cancer. This is consistent with the findings of Kim et al. [60]. The authors' study underlined the impact of irregular participation in screening on the detection of precancerous conditions or gastric cancer. The study by Santellano et al. [61] put an emphasis on the relationship between social factors and clinical outcomes through the analysis of the social determinants of health. The significance of these factors is determined by the impact on the disease trajectory from the onset of symptoms to treatment. Table 2 summarises individual risk factors according to the level of evidence of these determinants, modifiability, and impact on the prevention and detection of gastric cancer.

In summary, the significance of risk factors for gastric cancer is determined not only by the aetiological nature, but also by the level of evidence supporting these factors, the mechanism of action of the factors, and the possibility of preventive or diagnostic intervention. The greatest practical importance is attributed to determinants that combine a proven association with carcinogenesis and the possibility of influence. The determinants encompass *H. pylori*, precancerous changes in the mucosa, a high-salt diet, an unfavourable diet, and certain behavioural factors, primarily smoking. The practical hierarchy of these factors depends on the level of preventive or diagnostic influence. With regard to primary prevention, the greatest importance is attached to the detection and eradication of *H. pylori*, dietary correction, reduction of salt intake, smoking cessation, and restriction of alcohol consumption. In relation to secondary prevention, the control of atrophic gastritis, intestinal metaplasia, and dysplasia is important. Family history, genetic predisposition, and socioeconomic conditions are significant regarding risk stratification. The availability of endoscopy and the regularity of screening or risk-oriented observation are essential with reference to the organisation of diagnostics. Non-modifiable and context-dependent factors cannot be directly corrected, but these determinants are essential for risk stratification, individualisation of observation, and timely detection of pathological changes.

Precancerous changes and pathogenetic mechanisms of gastric carcinogenesis

Precancerous changes in the gastric mucosa represent an intermediate link between risk factors and malignant tumours. The significance of these determinants lies in the fact that these determinants reflect the structural and functional reorganisation of the epithelium that precedes malignant

transformation. The results of the source analysis showed that gastric carcinogenesis was most often described through the sequence of chronic inflammation, atrophic gastritis, intestinal metaplasia, dysplasia, and adenocarcinoma, which corresponds to the classical logic of the Correa cascade [22, 63]. At the same time, this sequence is not obligatory for every patient. Hence, tumour formation depends on many other factors, including the duration of inflammation, the development of metaplastic changes, the absence, or presence of infection, and individual risk.

One of the initial pathogenetic conditions contributing to the development of gastric cancer in most models is chronic inflammation. Inflammation of the gastric mucosa contributes to damage to its epithelium and to the consequences of this process [22]. Information about the influence of another condition, which is one of the main factors in the development of gastric cancer, namely gastritis, was reflected in the studies by Salvatori et al. [51]. The authors studied the influence of *H. pylori* on the gastric mucosa. The researchers found that the infection contributed to the development of gastritis, disruption of the normal state of the epithelium, and epithelial changes. The presence of inflammation affects the understanding of gastric cancer development, since it reflects the factors that create conditions for carcinogenesis. From a pathogenetic perspective, chronic inflammation is one of the initial conditions under which risk factors contribute to carcinogenesis [64].

The second condition that determines the next stage in most models of gastric cancer development is atrophic gastritis. It occurs as a result of prolonged inflammation and is accompanied by impaired epithelial repair [6]. The studies by White and Banks [40] reflected information about atrophic gastritis. The authors addressed the problem of detecting precancerous conditions of the stomach. Precancerous changes are conditions of the mucous membrane that require medical attention for further monitoring of gastric health. Atrophic gastritis is considered one of the conditions indicating tissue changes that reflect an increased risk of developing gastric cancer. Atrophic gastritis is one of the signals indicating the possibility of cancer development and belongs to the factors that reflect an increased risk of gastric cancer.

Intestinal metaplasia is regarded as one of the precancerous conditions because it involves the replacement of normal gastric epithelium with a cellular phenotype that is not typical of the gastric mucosa. This restructuring is not yet a malignant tumour. However, it reflects a shift in cellular differentiation and the formation of a tissue environment that is more vulnerable to further genetic, epigenetic and microenvironmental changes [41]. Botezatu [63] developed this issue further by examining the relationship between intestinal metaplasia and epithelial dysplasia, as well as the role in detecting and assessing the risk of malignant transformation. Intestinal metaplasia indicates prolonged pathological reorganisation of the gastric mucosa. Its diagnostic value becomes particularly important when it is detected together with dysplasia or other risk factors. For this reason, intestinal metaplasia has a dual significance. It points to the presence of a precancerous condition and helps determine the diagnostic protocol for individual patients.

Dysplasia is considered a later and prognostically more significant stage of the precancerous process. It reflects disruption of epithelial architecture, cellular atypia and loss of normal control over gastric cell differentiation. In contrast to atrophy or metaplasia, dysplasia requires more precise diagnostic verification [63]. Morgan et al. [20] noted that gastric precancerous conditions require histological study and endoscopic evaluation. In this context, dysplasia is especially important because it influences the monitoring strategy for the stomach.

One of the main models explaining the development of malignant gastric complications is the Correa model. It describes a sequence in which chronic gastritis progresses to atrophy, metaplasia, dysplasia and, eventually, carcinogenesis. The latest sources show that this model does not cover all possible pathways of malignant transformation [63]. Zhang et al. [52] described spasmodic polypeptide-expressing metaplasia, which may also lead to the subsequent development of malignant conditions. Precancerous changes may therefore be linked to metaplasia in a broader sense, rather than only to intestinal metaplasia. The Correa model remains a key framework for explaining gastric carcinogenesis, but additional mechanisms of malignant transformation should also be considered.

Molecular mechanisms complement the morphological model by explaining how prolonged gastric inflammation may lead to atrophy, metaplasia, dysplasia and, ultimately, tumour transformation of the gastric epithelium. These mechanisms include impaired proliferation and apoptosis, changes in intercellular signalling, immune response and epigenetic regulation, as well as interactions between epithelial and inflammatory cells [51, 52]. The latest studies also examined the diagnostic potential of new biomarkers in gastric cancer. Matsuoka and Yashiro [65] also emphasised this issue. Morphological changes used in diagnosis reflect tissue transformation that has already occurred. Molecular markers, by contrast, may indicate early changes before visible cancer develops. Studying carcinogenesis at the molecular level therefore helps explain tissue restructuring and creates additional possibilities for gastric cancer diagnosis.

One crucial area is the study of circulating biomarkers and liquid biopsy approaches, which may complement endoscopic diagnosis. Liquid biopsy markers, including circulating micro ribonucleic acids (RNAs), circulating tumour deoxyribonucleic acid (DNA) and circular RNAs, can reflect the biological activity of the cancer process or early changes involved in gastric cancer development [42, 43, 65]. Roy et al. [66] examined circular RNAs and showed the potential as non-invasive biomarkers for gastric cancer diagnosis. This approach extends traditional diagnostics because it focuses

on molecular signals of the tumour process rather than only on visual changes. At the same time, such methods should complement, not replace, endoscopic and histological verification in future combined diagnostic algorithms. To summarise the pathogenetic logic of gastric cancer development, the classical sequence of precancerous changes can be presented as a flowchart. This sequence reflects the transition from prolonged inflammatory damage to the gastric mucosa to malignant transformation (Fig. 1).

Fig. 1 presents the classic model of gastric cancer development. It shows the sequential damage to the gastric mucosa: inflammation, loss of glandular structure, metaplasia, dysplasia, and adenocarcinoma. This sequence helps explain the prognostic significance of mucosal conditions and the different levels of clinical attention these conditions require. However, the model should be understood as a generalised scheme. Other types of mucosal restructuring may also occur. It depends on the type of metaplasia in the gastric mucosa and other factors involved in gastric cancer development. Gastric cancer should be viewed as a process rather than as a uniform condition. It involves several risk factors and different states of the gastric mucosa. For this reason, the assessment of mucosal changes should be combined with the study of the processes that lead to gastric cancer. A combination of mucosal assessment and molecular-level analysis may improve the early identification of gastric cancer risk.

Methods for the timely diagnosis and early detection of gastric cancer

The analysis of sources showed that the diagnosis of gastric cancer involves endoscopy, visual assessment of the gastric mucosa, biopsy and morphological examination of the obtained material. It also includes serological methods for assessing the condition of the gastric mucosa and promising markers detected through liquid biopsy [34, 65, 67]. These methods help diagnose gastric cancer and detect precancerous changes. Early detection should therefore be understood as a system of diagnostic surveillance rather than as a single examination. Such surveillance takes into account risk factors, the morphological condition of the gastric mucosa and the need for repeated follow-up.

Endoscopic methods play a central role in timely diagnosis. These methods allow the gastric mucosa to be examined and biopsy material to be obtained. White-light endoscopy is the simplest and most accessible method for diagnosing gastric lesions. However, its diagnostic capacity may be limited when lesions are small, flat or only weakly expressed. For this reason, image-enhanced technologies became increasingly important. These technologies encompass narrowband imaging, magnifying endoscopy,

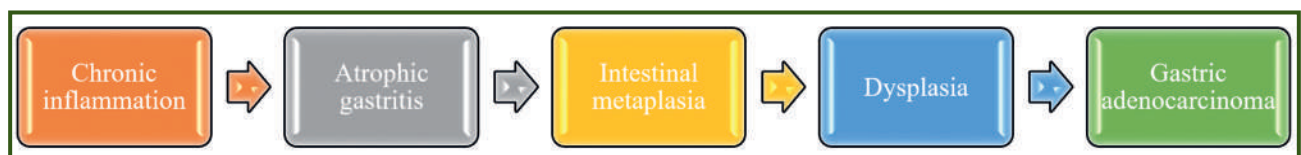


Figure 1 — Classical sequence of morphological changes in gastric carcinogenesis

Source: compiled by the author based on Morgan et al. [20], Link et al. [22], Tjandra et al. [41], Zhang et al. [52], Botezatu [63], Matsuoka and Yashiro [65], Roy et al. [66].

flexible spectral imaging colour enhancement and endocytoscopy [35, 36, 68]. In the systematic review by Liu et al. [34], the diagnostic performance of white-light endoscopy, narrowband imaging and flexible spectral imaging colour enhancement was examined specifically in the context of early gastric cancer. Timely detection depends on the performance of endoscopy itself. In addition to it, it is also related to the ability of the method to recognise minimal changes in mucosal relief, vascular pattern and surface structure.

Narrowband and magnifying endoscopy are important for detecting early lesions related to gastric cancer. These types of endoscopies make it possible for the boundaries of suspicious areas to be assessed in greater detail and help clarify the nature of these areas [35, 36]. This conclusion is consistent with the study by Horiuchi et al. [68]. The authors found that endocytoscopy with narrowband imaging showed higher diagnostic efficiency in gastric cancer than magnifying endoscopy with narrowband imaging. These findings highlight the value of image-enhanced endoscopy in identifying suspicious areas. The results also show its role in improving the assessment of detected lesions. Such methods may be used in gastric cancer diagnosis. However, these results should be interpreted together with other diagnostic approaches.

Cellular endoscopy can improve the accuracy of early diagnosis by bringing endoscopic examination closer to microscopic assessment of cells and vascular structures on the mucosal surface. Compared with standard endoscopy, endocytoscopy provides a more detailed view of cellular, architectural and microvascular features [68]. Yoo et al. [69] compared magnifying endoscopy with narrowband imaging and endocytoscopy in the diagnosis of gastric neoplasia. The study clarified the practical role of endocytoscopy as a method for the more detailed assessment of suspicious areas before morphological verification.

Biopsy and histological analysis remain necessary for confirming precancerous changes or gastric cancer. Endoscopic imaging can identify the location of a suspicious lesion. Histological analysis confirms the type of changes present in the biopsy specimen, including atrophy, intestinal metaplasia or dysplasia [65]. Shah et al. [70] specifically discussed this issue and noted the importance of histological examination in patients with gastric intestinal metaplasia, particularly for assessing the risk of further gastric changes. Biopsy and histological findings can also guide the choice of treatment in patients with conditions such as intestinal metaplasia.

Serological markers may be used during endoscopic diagnosis or at the preliminary stage of selecting patients for endoscopic examination [39]. These markers include pepsinogen I, pepsinogen II, the pepsinogen ratio, gastrin-17 and testing for *H.pylori*. Changes in pepsinogen and gastrin-17 levels reflect the condition of the gastric mucosa and may indicate atrophy or a risk of precancerous lesions in gastric structures [66, 70]. Gašenko et al. [37] stressed the importance of this approach by evaluating pepsinogen and gastrin-17 as adjunctive tools for detecting gastric cancer. In this context, these tools served as a means of preliminary identification of high-risk groups rather than as

a replacement for endoscopy. The prospective study by Lee et al. [38] used a similar diagnostic logic. In the authors' work, pepsinogen and gastrin-17 levels were analysed in relation to the detection of gastric neoplasia. Overall, these sources support the view that serological markers are most useful for risk stratification. Confirmation of precancerous or neoplastic changes still requires individualised diagnostic assessment.

Serological biomarkers of gastric mucosal status can be used together with tests for *H.pylori*. Such combination expands the possibilities for detecting precancerous conditions. The analysis showed that a combination of pepsinogens, gastrin-17 and *H.pylori* testing may be useful in screening studies [71]. Sánchez-López et al. [39] used pepsinogen I, pepsinogen II, gastrin-17 and serological markers of *H.pylori* infection to detect precursor gastric diseases. Similar conclusions were reached by Xiao et al. [67]. The authors examined the diagnostic value of gastrin-17, pepsinogens and *H.pylori* markers in identifying precancerous conditions. Given this, serological methods are most useful as a preliminary screening stage before endoscopy.

Molecular markers obtained through liquid biopsy represent another promising area for early detection. These encompass circulating microRNAs, circulating tumour DNA, circular RNAs and other markers. These markers may reflect the biological activity of a tumour process or early changes associated with gastric carcinogenesis [42, 43]. Izumi et al. [44] assessed the diagnostic efficacy of liquid biopsy for the early detection of gastric cancer. Roy et al. [66] considered circular RNAs as non-invasive biomarkers. Matsuoka and Yashiro [65] also summarised the value of new biomarkers for the early diagnosis of gastric cancer. At present, however, these approaches should be viewed as complementary to traditional diagnostic methods rather than as the full replacement of traditional methods. The wider clinical use of the aforementioned approaches still depends on further clarification of standardisation, availability, and biomarker interpretation.

Endoscopy as a diagnostic method in patients with dyspepsia, iron-deficiency anaemia, *H.pylori* infection, gastric atrophy or metaplasia remains quite efficient. Ko et al. [18] noted that gastrointestinal examination was effective in patients with iron-deficiency anaemia. Ollila et al. [72] examined the criteria for referring patients with dyspepsia for gastroscopy. The detection of gastric cancer depends on the availability of endoscopic technologies. It also relies on the ability to identify patients who require such examination. The most effective diagnostic model is a combined one. Endoscopy, biopsy and histological examination make it possible to detect changes in the gastric mucosa. Serological markers help assess the risk of precancerous conditions and identify metaplastic changes. Meanwhile, molecular markers may reveal early signals of gastric cancer development. The feasibility of endoscopy should be determined by individual risk signs for gastric cancer [6, 55, 56]. Such a model supports prevention, screening and diagnostic assessment.

Timely diagnosis of gastric cancer requires the combined use of endoscopic, morphological, serological and molecular methods. Endoscopy with biopsy remains central for detect-

ing precancerous changes, whereas serological and molecular markers help assess the risk of these conditions. An effective model should be based on individual risk assessment, including established risk factors, precancerous conditions, family history of gastric cancer and access to endoscopic technologies for early detection.

Conclusions

Analysis of risk factors showed that gastric cancer is multifactorial in nature. The reasons of its spread encompass a combination of infectious, nutritional, behavioural, hereditary, socioeconomic and environmental determinants. Geographical and population-level differences reflect the uneven prevalence of *H.pylori*, dietary patterns, lifestyle factors, access to early diagnosis and the availability of preventive surveillance. For this reason, the epidemiological assessment of gastric cancer should consider both disease frequency and the conditions under which risk develops and can be detected in time.

The strongest evidence applies to factors that combine biological plausibility, consistency across studies and practical relevance for prevention or surveillance. Among the factors mentioned, *H.pylori* has particular preventive importance, since it is a modifiable infectious factor for which therapeutic intervention is available through eradication. Atrophic gastritis and dysplasia are also clinically important, due to being able to be detected and assessed during endoscopy. Other risk factors are mainly modifiable. The greatest concern arise from combinations of *H.pylori* infection, precancerous changes, a high-salt or otherwise unfavourable diet, smoking, family history and limited access to timely endoscopic diagnosis. Gastric carcinogenesis develops gradually, progressing through chronic inflammation, atrophic gastritis, intestinal metaplasia, dysplasia, and adenocarcinoma. However, the course of this process varies depending on the type of metaplastic changes, molecular abnormalities, infectious background and individual risk profile.

A risk-oriented approach to prevention and diagnosis requires surveillance intensity to be determined by the combination of risk factors, precancerous changes, family history and access to endoscopic control. Early detection of gastric cancer should rely on a combination of endoscopic, morphological, serological and molecular methods, with endoscopy and biopsy remaining central for confirming precancerous and early neoplastic changes. In practice, this approach includes primary prevention through *H.pylori* eradication, dietary correction, smoking cessation and alcohol restriction; secondary prevention through monitoring of atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia; risk stratification based on family history, genetic predisposition and socio-economic conditions; and improved diagnostic organisation through access to endoscopy and regular risk-oriented surveillance.

The main limitation of the study is the absence of an empirical assessment. The significance of risk factors and diagnostic approaches was determined through theoretical generalisation of published sources, without analysis of an original clinical sample. Future research should therefore focus on quantifying the contribution of individual risk fac-

tors, testing risk-oriented screening models and assessing the diagnostic value of serological and molecular markers for the early detection of gastric cancer.

References

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. *Global cancer observatory: Cancer today*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2024.
2. Shweikeh E, Lu J, Al-Rajab M. Detection of cancer in medical images using deep learning. *Int J Online Biomed Eng*. 2021 Dec;17(14):164-171. doi: 10.3991/IJOE.V17I14.27349.
3. Marku E, Geneva-Popova MG, Popova-Belova S, Ugurbas MV, Nikolaev E. Innovative methods of early cancer diagnosis: From genetic screening to liquid biopsy. *Libri Oncol*. 2026 Feb;53(2-3):121-138. doi: 10.20471/LO.2025.53.02-03.13.
4. Sebesta C, Sebesta CG, Sebesta MC, Köcher M, Müllner-Ammer K, Zottl J. How the fight against stomach cancer can be won: Decline in incidence of gastric cancer in Europe: A review of epidemiologic trends, contributing factors and recent treatment standards. *J Cancer Sci Clin Ther*. 2024 Oct;8(4):295-309. doi: 10.26502/jcsct.5079252.
5. Nikolov A, Georgieva L. Influence of behavioral and social factors on gastric cancer incidence and mortality. *Int J Sci Ann*. 2023 Jun;6(1):40-45. doi: 10.26697/ijsa.2023.1.4.
6. Morgan E, Arnold M, Camargo MC, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study. *EClinicalMedicine*. 2022 May;47:101404. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101404.
7. Niyazbekova L, Marku E, Petkov P, Karimova N, Ulmasov F. Innovations in oncology diagnostics: genetic research and liquid biopsy as tools of personalised medicine. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2025 Dec;26(12):4549-4561. doi: 10.31557/APJCP.2025.26.12.4549.
8. Boyanova L, Boyanova L, Hadzhiyski P, et al. Mixed (multiple-genotype) *Helicobacter pylori* infections in Bulgarian patients. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2023 Dec;107(4):116073. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2023.116073.
9. Dyankov G, Eftimov T, Hikova E, et al. SPR and double resonance LPG biosensors for *Helicobacter pylori* BabA antigen detection. *Sensors*. 2024 Mar;24(7):2118. doi: 10.3390/s24072118.
10. Collatuzzo G, Pelucchi C, Negri E, et al. Exploring the interactions between *Helicobacter pylori* infection and other risk factors of gastric cancer: A pooled analysis in the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project. *Int J Cancer*. 2021 May;149(6):1228-1238. doi: 10.1002/ijc.33678.
11. Balendra V, Amoroso C, Galassi B, et al. High-salt diet exacerbates *H. pylori* infection and increases gastric cancer risks. *J Pers Med*. 2023 Aug;13(9):1325. doi: 10.3390/jpm13091325.
12. Sabri M. Prophylactic examinations for cervical cancer-mandatory precaution that can save a life. *Varna Med Forum*. 2021 Aug;10(2):443-448.
13. Liou JM, Malfertheiner P, Hong TC, et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention. *Taipei Global Consensus II*. *Gut*. 2025 Oct;74:1767-1791. doi: 10.1136/gutjnl-2025-336027.
14. Yao K, Uedo N, Kamada T, et al. Guidelines for endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Dig Endosc*. 2020 Jul;32(5):663-698. doi: 10.1111/den.13684.
15. Angelov K, Nachev N, Yordanov E, et al. Diagnostic and therapeutic approaches in the treatment of gastric cancer — A scoping review. *Bulg Med Acts*. 2026 Feb;53(1):232-238. doi: 10.2478/AMB-2026-0035.

16. Vladov N, Trichkov T, Mihaylov V, Takorov I, Kostadinov R, Lukanova T. Are multivisceral resections for gastric cancer acceptable? Experience from a high-volume center and extended literature review. *Surg J*. 2023 Feb;9(1):28-35. doi: 10.1055/s-0043-1761278.
17. Goxharaj A, Suyunov N, Nikolaev E, Bazhanova A, Li N. Current developments and innovations in early detection and subsequent treatment of cancer. *J Cancer Res Updates*. 2024 Dec;13:85-99. doi: 10.30683/1929-2279.2024.13.12.
18. Ko CW, Siddique SM, Patel A, et al. AGA clinical practice guidelines on the gastrointestinal evaluation of iron deficiency anemia. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):1085-1094. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.046.
19. Snook J, Bhala N, Beales ILP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut*. 2021 Nov;70:2030-2051. doi: 10.1136/gut-jnl-2021-325210.
20. Morgan DR, Corral JE, Li D, et al. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of gastric premalignant conditions. *Am J Gastroenterol*. 2025 Mar;120(4):709-737. doi: 10.14309/ajg.0000000000003350.
21. Park JY, ed. Population-based *Helicobacter pylori* screen-and-treat strategies for gastric cancer prevention: Guidance on implementation. IARC Working Group Reports No. 12. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2025.
22. Link A, Bornschein J, Thon C. *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis — The best molecular model we have? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2021 Mar-Apr;50-51:101743. doi: 10.1016/j.bpg.2021.101743.
23. Yang L, Ying X, Liu S, et al. Gastric cancer: Epidemiology, risk factors and prevention strategies. *Chin J Cancer Res*. 2020 Dec;32(6):695-704. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.06.03.
24. Zhang R, Li H, Li N, et al. Risk factors for gastric cancer: A large-scale, population-based case-control study. *Chin Med J*. 2021 Jul;134(16):1952-1958. doi: 10.1097/CM9.0000000000001652.
25. Man J, Ni Y, Yang X, et al. Healthy lifestyle factors, cancer family history, and gastric cancer risk: A population-based case-control study in China. *Front Nutr*. 2021 Dec;8:774530. doi: 10.3389/fnut.2021.774530.
26. Ko KP. Risk factors of gastric cancer and lifestyle modification for prevention. *J Gastric Cancer*. 2024 Jan;24(1):99-107. doi: 10.5230/jgc.2024.24.e10.
27. Kumo AB. Gastric cancer: Diet and *Helicobacter pylori* as major modifiable risk factors. In: Lazăr DC, ed. *Gastric Cancer — Progress and Challenges in the Era of Precision Medicine*. London: IntechOpen; 2024 Sep. doi: 10.5772/intechopen.1004434.
28. Lee SW. Risk factors and prevention of stomach cancer, excluding *Helicobacter pylori*. *Korean J Helicobacter Upper Gastrointest Res*. 2024 Sep;24(3):243-251. doi: 10.7704/kjhugr.2024.0035.
29. Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB. Global burden of gastric cancer: Epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 May;20:338-349. doi: 10.1038/s41571-023-00747-0.
30. Wang S, Zheng R, Li J, et al. Global, regional, and national lifetime risks of developing and dying from gastrointestinal cancers in 185 countries: A population-based systematic analysis of GLOBOCAN. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2024 Mar;9:229-237. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00366-7.
31. Lin CR, Wang MX, Guo XY, et al. Global trends and socio-demographic inequalities in smoking and high-salt diet attributable to gastric cancer: A secondary analysis based on the Global Burden of Disease 2021 study. *BMC Cancer*. 2025 Jul;25:1248. doi: 10.1186/s12885-025-14605-y.
32. Grantham T, Ramachandran R, Parvataneni S, Budh D, Gollapalli S, Gaduputi V. Epidemiology of gastric cancer: Global trends, risk factors and premalignant conditions. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2023 Nov;13(6):100-106. doi: 10.55729/2000-9666.1252.
33. He P, Li X, Zou D, Tang F, Chen H, Li Y. Environmental factors inducing gastric cancer: Insights into risk and prevention strategies. *Discov Oncol*. 2025 Jan;16:25. doi: 10.1007/s12672-025-01771-5.
34. Liu Z, Ji J, Yang Q, Pang F, Qiu Y. Diagnostic performance of white light endoscopy, narrow band imaging, and flexible spectral imaging color enhancement for early gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Quant Imaging Med Surg*. 2025 Jun;15(6):5534-5545. doi: 10.21037/qims-24-482.
35. Hu Y, Chen X, Hendi M, Si J, Chen S, Deng Y. Diagnostic ability of magnifying narrow-band imaging for the extent of early gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2021 Apr;2021:5543556. doi: 10.1155/2021/5543556.
36. Miyaoka M, Yao K, Tanabe H, et al. Diagnosis of early gastric cancer using image-enhanced endoscopy: A systematic approach. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020 Oct;5:50. doi: 10.21037/igh.2019.12.16.
37. Gašenko E, Bogdanova I, Sjomina O, et al. Assessing the utility of pepsinogens and gastrin-17 in gastric cancer detection. *Eur J Cancer Prev*. 2023 Sep;32(5):478-484. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000791.
38. Lee SY, Moon HW, Ahn YS, Song JH, Kim JH, Sung IK. A prospective study on the detection of gastric neoplasms using pepsinogen and gastrin-17 levels. *Gut Liver*. 2025 Jul;19(4):548-558. doi: 10.5009/gnl240544.
39. Sánchez-López JY, Díaz-Herrera LC, Rizo-de la Torre LC. Pepsinogen I, pepsinogen II, gastrin-17, and *Helicobacter pylori* serological biomarkers in the diagnosis of precursor lesions of gastric cancer. *Arch Med Sci*. 2024 Jun;20(3):1016-1021. doi: 10.5114/aoms/189971.
40. White JR, Banks M. Identifying the premalignant stomach: From guidelines to practice. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jan;7:8. doi: 10.21037/igh.2020.03.03.
41. Tjandra D, Busuttill RA, Boussioutas A. Gastric intestinal metaplasia: Challenges and the opportunity for precision prevention. *Cancers*. 2023 Aug;15(15):3913. doi: 10.3390/cancers15153913.
42. Shaker F, Razi S, Rezaei N. Circulating miRNA and circulating tumor DNA application as liquid biopsy markers in gastric cancer. *Clin Biochem*. 2024 Jul;129:110767. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2024.110767.
43. Zhang Z, Wu H, Chong W, Shang L, Jing C, Li L. Liquid biopsy in gastric cancer: Predictive and prognostic biomarkers. *Cell Death Dis*. 2022 Oct;13:903. doi: 10.1038/s41419-022-05350-2.
44. Izumi D, Zhu Z, Chen Y, et al. Assessment of the diagnostic efficiency of a liquid biopsy assay for early detection of gastric cancer. *JAMA Netw Open*. 2021 Aug;4(8):e2121129. doi: 10.1001/jamanet-workopen.2021.21129.
45. Klymenko M. Progress and prospects in research on low-grade diffuse chronic inflammation: A literature review. *Ukr J Med Biol Sports*. 2025 Mar;10(1):16-29. doi: 10.63341/ujmbs/1.2025.16.
46. Bortnyi M. Computer vision as a tool for optimising the early diagnosis of abdominal organ diseases. *Med Sci Ukraine*. 2026 Mar;22(1):194-206. doi: 10.32345/2664-4738.1.2026.22.
47. Sharshembiev J, Karaeva R, Tokhtiev I. To the question of the structural organization of the immune apparatus of the human stomach

(literature review). *Eurasian Health J.* 2023 Nov;15(4):18–25. doi: 10.54890/1694-6405_2023_3_18.

48. Kyrylenko Ye, Ziablitsiev S. Carcinogenic consequences of missile and drone strikes in Ukraine: Fuel toxicology, mechanisms of carcinogenesis, and cancer incidence forecast (literature review). *Med Sci Ukraine.* 2026 Mar;22(1):179–193. doi: 10.32345/2664-4738.1.2026.21.

49. Murzagulov N, Telmanova Zh, Shishkin I, Rustemova K, Igissin N. Risk factors and prevention of colonic diseases: Modern approaches and perspectives (literature review). *Eurasian Health J.* 2026 Feb;18(1):157–179. doi: 10.54890/1694-8882-2026-1-157.

50. Collatuzzo G, Dajti E, Secco M, Bazzoli F, Boffetta P, Zagari RM. Burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori* in 27 countries from seven geographic regions in 2022. *Gastric Cancer.* 2026 Jan;29:16–26. doi: 10.1007/s10120-025-01677-9.

51. Salvatori S, Marafini I, De Vico P, Fonsi A, Monteleone G. Molecular insights into *Helicobacter pylori*-induced gastritis and gastric cancer. *Cancers.* 2026 Jan;18(2):331. doi: 10.3390/cancers18020331.

52. Zhang T, Hu L, Zhang B, Tang X. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia: The hidden linchpin in gastric carcinogenesis beyond the Correa cascade. *Int J Surg.* 2025 Dec;112(3):7951–8035. doi: 10.1097/JS9.0000000000004273.

53. Tulewicz-Marti E, Stepień-Wrochna B, Maciejewska K, et al. Awareness and Compliance with the Recommendations of Primary and Secondary Prevention of Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Pers Med.* 2023 May;13(6):913. doi: 10.3390/jpm13060913.

54. Portillo-Miño JD, Uribe J, Latorre G, et al. Individuals and family-screen-to-treat-based *Helicobacter pylori* eradication strategy for gastric cancer prevention: A Latin American perspective. *Helicobacter.* 2026 Apr;31(2):e70110. doi: 10.1111/hel.70110.

55. Hamashima C. Forthcoming step in gastric cancer prevention: How can risk stratification be combined with endoscopic screening for gastric cancer? *Gut Liver.* 2022 Nov;16(6):811–824. doi: 10.5009/gnl210313.

56. Wu R, Yang C, Ji L, Fan ZN, Tao YW, Zhan Q. Prevalence of gastric cancer precursors in gastroscopy-screened adults by family history of gastric cancer and of cancers other than gastric. *BMC Cancer.* 2020 Nov;20:1110. doi: 10.1186/s12885-020-07612-8.

57. Luu MN, Quach DT, Hiyama T. Screening and surveillance for gastric cancer: Does family history play an important role in shaping our strategy? *Asia Pac J Clin Oncol.* 2022 Aug;18(4):353–362. doi: 10.1111/ajco.13704.

58. Trinh TTK, Lee K, Oh JK, Suh M, Jun JK, Choi KS. Cluster of lifestyle risk factors for stomach cancer and screening behaviors among Korean adults. *Sci Rep.* 2023 Oct;13:17503. doi: 10.1038/s41598-023-44470-3.

59. Brito Filho MF, de Santana ME, Mendes CP, et al. Cultural, social, and healthcare access factors associated with delays in gastric cancer presentation, diagnosis, and treatment: A cross-sectional study. *J Cancer Policy.* 2021 Jun;28:100277. doi: 10.1016/j.jcpo.2021.100277.

60. Kim JY, Hong JY, Kim SM, et al. Socio-economic factors and medical conditions affecting regular stomach cancer screening in Korea: A retrospective longitudinal study using national public health

data for 11 years. *Public Health.* 2024 Feb;227:70–77. doi: 10.1016/j.puhe.2023.11.029.

61. Santellano B, Agrawal R, Duchesne G, et al. Social determinants of health and upper gastrointestinal cancer outcomes in the United States: A systematic review. *Front Public Health.* 2024 Nov;12:1477028. doi: 10.3389/fpubh.2024.1477028.

62. Li W, Zhang T. Precancerous pathways to gastric cancer: A review of experimental animal models recapitulating the Correa cascade. *Front Cell Dev Biol.* 2025 Jul;13:1620756. doi: 10.3389/fcell.2025.1620756.

63. Botezatu A. Gastric intestinal metaplasia and gastric epithelial dysplasia — Precursor lesions of gastric cancer. *Mold J Health Sci.* 2025 Mar;12(1):54–60. doi: 10.52645/MJHS.2025.1.09.

64. Domanchuk TI, Chornenka ZA, Hrytsiuk MI. Comparative analysis of incidence and mortality from gastric cancer among the population of Europe and Ukraine. *Med News.* 2021 Mar;74(3):596–602. doi: 10.36740/WLek202103206.

65. Matsuoka T, Yashiro M. Novel biomarkers for early detection of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2023 May;29(17):2515–2533. doi: 10.3748/wjg.v29.i17.2515.

66. Roy S, Kanda M, Nomura S, et al. Diagnostic efficacy of circular RNAs as noninvasive, liquid biopsy biomarkers for early detection of gastric cancer. *Mol Cancer.* 2022 Feb;21:42. doi: 10.1186/s12943-022-01527-7.

67. Xiao M, Zhang Z, Liao G, Liu M, Chen X. Analysis of the value of *Helicobacter pylori* test in combination with the determination of plasma propepsin and gastrin 17 in screening the precancerous status of gastric cancer. *Cell Mol Biol.* 2022 Aug;68(8):110–115. doi: 10.14715/cmb/2022.68.8.20.

68. Horiuchi Y, Hirasawa T, Ishizuka N, et al. Diagnostic performance in gastric cancer is higher using endocytoscopy with narrow-band imaging than using magnifying endoscopy with narrow-band imaging. *Gastric Cancer.* 2021 Oct;24:417–427. doi: 10.1007/s10120-020-01125-w.

69. Yoo IK, Park JC, Lee H, et al. A comparative study of magnifying endoscopy with narrow-band imaging and endocytoscopy in the diagnosis of gastric neoplasm: A pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2023 May;35(5):530–536. doi: 10.1097/MEG.0000000000002539.

70. Shah SC, Gawron AJ, Mustafa RA, Piazuelo MB. Histologic subtyping of gastric intestinal metaplasia: Overview and considerations for clinical practice. *Gastroenterology.* 2020 Feb;158(3):745–750. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.004.

71. Chen H, Xu H. Effect of gastrin G-17 combined with pepsinogen PGI and PGII on the early screening of gastric cancer in the department of gastroenterology. *Altern Ther Health Med.* 2024 Sep;30(9):141–145.

72. Ollila I, Puustinen L, Tykkä E, Paajanen M, Punkkinen J, Arkkila P. Can the indications for gastroscopy in dyspeptic patients be tightened? *Scand J Gastroenterol.* 2026 Apr;61(7):723–730. doi: 10.1080/00365521.2026.2654975.

Received 03.08.2026

Revised 08.09.2026

Accepted 10.09.2026 ■

Information about author

Konstantin Zhelyazkov, II Department of Internal Diseases, Medical University of Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria; e-mail: kon.zhelyazkov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6456-6968>

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.

Financial support. None.

Use of artificial intelligence. AI-assisted tools were not used in the preparation of this manuscript.

Zhelyazkov K.

II Department of Internal Diseases, Medical University of Plovdiv, Plovdiv, Bulgaria

Фактори ризику і ризик-орієнтований підхід до профілактики та діагностики раку шлунка

Резюме. Мета: обґрунтувати профілактичний і діагностичний підхід до карциноми шлунка шляхом узагальнення факторів ризику, пов'язаних із виникненням та прогресуванням шлункового онкогенезу. **Матеріали та методи.** Дослідження ґрунтувалося на теоретичному аналізі 72 наукових джерел, опублікованих у період із 2020 року до квітня 2026 року. Аналіз застосовували для визначення груп ризику раку шлунка і механізмів їх канцерогенного впливу. Синтез дав змогу узагальнити епідеміологічні, клінічні й молекулярно-біологічні дані. Порівняння використовували для оцінки значущості окремих чинників з огляду на рівень доказовості та профілактичну цінність, а систематизацію — для їх класифікації за етіологічною природою, можливістю модифікації і потенціалом профілактичної корекції. **Результати.** Аналіз показав, що рак шлунка має багатофакторну природу. Його ризик формується під впливом інфекційних, харчових, поведінкових, спадкових, соціально-економічних та екологічних чинників. Інфекція *Helicobacter pylori* має найвищу доказову й профілактичну значущість, оскільки пов'язана з хронічним запаленням і передраковими змінами слизової оболонки шлунка. Водночас це модифікований інфекційний фактор, на який можна впливати за допомогою ерадикаційної терапії. Атрофічний

гастрит, кишкова метаплазія та дисплазія визначені як ключові морфологічні маркери підвищеного ризику. Дієтичні й поведінкові фактори переважно є модифікованими, а сімейний анамнез і генетична схильність мають важливе значення для стратифікації ризику. Своєчасна діагностика потребує поєднання ендоскопії, біопсії, гістологічного дослідження, серологічних показників і молекулярних маркерів. Найбільш обґрунтованим є ризик-орієнтований підхід, за якого інтенсивність спостереження визначається сукупністю факторів ризику, передракових змін і доступністю діагностичних методів.

Висновки. Результати підтверджують, що запобігання пізньому виявленню раку шлунка потребує інтегрованої моделі, що поєднує оцінювання причинних факторів ризику, моніторинг передракових станів і диференційований вибір діагностичних методів. Ці результати можуть бути використані гастроентерологами, онкологами, сімейними лікарями та фахівцями громадського здоров'я для визначення груп високого ризику, планування ендоскопічного спостереження, організації профілактичної роботи і вдосконалення алгоритмів раннього виявлення раку шлунка.

Ключові слова: *Helicobacter pylori*; атрофічний гастрит; кишкова метаплазія; дисплазія; ендоскопія; біопсія; канцерогенез

Степанов Ю.М.¹, Сімонова О.В.¹, Будзак І.Я.²

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

² Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Автоімунний гастрит: сучасні критерії діагностики й ведення хворих. Клінічні випадки

Резюме. Актуальність. Автоімунний гастрит (АІГ) — це хронічне імуніопосередковане захворювання, яке характеризується руйнуванням кислотопродукуючої слизової оболонки (СО) шлунка, що обумовлено утворенням автоантитіл до парієтальних клітин та/або внутрішнього фактора, це призводить до атрофії кислотопродукуючої СО, гіпо-/ахлоргідрії в шлунку, порушення всмоктування вітаміну В₁₂, заліза, розвитку перніціозної анемії, підвищеного ризику розвитку нейроендокринних пухлин. Діагностика АІГ може бути несвоєчасною і утрудненою, оскільки шлункові симптоми виражені слабо, а ендоскопічна і гістологічна картина на початкових стадіях неспецифічна. **Мета роботи:** провести аналіз сучасної наукової літератури стосовно АІГ і визначити проблеми діагностики та ведення хворих на АІГ з різними варіантами перебігу на прикладі клінічних випадків. **Матеріали та методи.** Наведено два власних клінічних спостереження. Клінічний випадок 1: жінка 60 років, з наявністю диспептичних симптомів, тривалий час спостерігалась з діагнозом «атрофічний гастрит», і лише через 8 років був встановлений діагноз АІГ. Клінічний випадок 2: жінка 42 років, в анамнезі була виражена анемія, атрофічний гастрит та рецидивні нейроендокринні (карциноїдні) пухлини шлунка; лише через 5 років був встановлений діагноз АІГ. Проведено детальний аналіз і обговорення клінічних випадків. **Висновки.** Автоімунний гастрит є захворюванням, яке погіршує якість життя пацієнтів й часто діагностується несвоєчасно, про що свідчать наведені клінічні випадки. Наявність у пацієнта анемії, диспептичних скарг, супутніх автоімунних захворювань (в першу чергу щитоподібної залози), неврологічних порушень потребує виключення АІГ. Своєчасне встановлення діагнозу АІГ є важливим для запобігання та ефективного лікування його клінічних проявів і можливих несприятливих наслідків. Менеджмент пацієнтів з АІГ полягає в більш ретельному ендоскопічному й морфологічному спостереженні з метою своєчасного виявлення таких ускладнень, як нейроендокринні пухлини, передракові зміни й рак шлунка.

Ключові слова: автоімунний гастрит; клінічні прояви; ендоскопічна діагностика; гістологічна діагностика; серологічна діагностика; нейроендокринні пухлини; лікування

Вступ

Автоімунний гастрит (АІГ) — це хронічне імуніопосередковане захворювання, яке характеризується руйнуванням кислотопродукуючої слизової оболонки (СО) шлунка, що обумовлено утворенням автоантитіл до парієтальних клітин та/або внутрішнього фактора [1–3]. Ці зміни призводять до атрофії кислотопродукуючої СО й заміщення її метapластичною тканиною з розвитком гіпо-/ахлоргідрії в шлунку, порушення всмоктування заліза, вітаміну В₁₂, мікроелементів, перніціозної анемії [1–3].

Відомо, що АІГ є другою за частотою причиною хронічного атрофічного гастриту після *Helicobacter pylori*. Але за останні десятиліття спостерігається тенденція до зниження частоти хелікобактерного гастриту та підвищення частоти АІГ (можливо, й через поліпшення діагностики цього захворювання) [4].

АІГ є зростаючою проблемою в медичній галузі й через те, що він може призвести до низки серйозних станів, включно з перніціозною анемією, неврологічними порушеннями, а також підвищеним ризиком новоутворень шлунка, як-от нейроендокринні пухлини та рак

шлунка [1, 2, 5]. Актуальність проблеми АІГ базується на порівняно невеликій кількості літературних джерел стосовно даної патології, на відміну від хронічного гастриту, спричиненого *H. pylori*, й на тому, що на сьогодні не узгоджені певні критерії діагностики й ведення пацієнтів з АІГ.

АІГ вважається відносно рідкісним станом. Частота АІГ, за даними дослідників, становить від 0,1 до 1–4,5 % у загальній популяції, але вища в певних групах, зокрема жінок та осіб віком > 60 років (за оцінками, 2–3 %) [1, 7–9]. Співвідношення жінок і чоловіків становить щонайменше 2–3 : 1. Деякі дані свідчать про те, що у людей небілої раси АІГ може початися раніше порівняно з білими людьми [1, 2, 7, 8]. Повідомляють, що АІГ частіше діагностується в західних, ніж східних країнах [1].

Поширеність АІГ також вища у людей з анамнезом автоімунних захворювань (особистим або сімейним), особливо автоімунного тиреоїдиту та цукрового діабету I типу [7]. При автоімунному тиреоїдиті АІГ є найчастішим супутнім автоімунним захворюванням; а при діабеті I типу, за даними декількох досліджень, ризик розвитку АІГ приблизно в 3–5 разів вище, ніж у загальній популяції [1, 2, 8]. За літературними даними, 36–44 % пацієнтів з АІГ мають автоімунний тиреоїдит, 9 % — ревматоїдний артрит, 6 % — системний червоний вовчак, 3 % — целиацію.

В основі АІГ лежить формування автоантитіл до парієтальних клітин та внутрішнього фактора Кастла, далі має місце деструкція парієтальних клітин, які саме локалізуються у тілі та дні шлунка [4]. Таким чином розвивається атрофічне ураження СО цих відділів шлунка. Унаслідок атрофічних змін можливе заміщення епітелію шлунка метапластичним епітелієм (пілорична, кишкова метаплазія), тобто формується так званий автоімунний метапластичний атрофічний гастрит (АМАГ) [1, 10, 11].

Вважають, що АІГ виникає внаслідок поєднання генетичних та екзогенних факторів, зокрема порушень харчування (надлишкове вживання ультраобробленої, висококалорійної їжі), а також впливу певних вірусних інфекцій [3]. Значна схильність спостерігається в осіб із сімейним анамнезом автоімунних захворювань, що підтверджує важливість генетичної складової, зокрема такої, як наявність специфічних гаплотипів HLA [1].

Атрофія кислотопродукуючої СО призводить до мальабсорбції вітаміну B_{12} , заліза, що може призвести до анемії та неврологічних уражень [1].

Прогресуюче зниження кислотопродукції, спричинене атрофією СО шлунка, супроводжується гіпергастринемією та гіперплазією ентерохромафінних ECL-клітин, що при тривалому перебігу у частині випадків може призвести до розвитку нейроендокринних пухлин шлунка (НЕП) I типу та раку шлунка [3, 9].

Клінічні прояви. АІГ тривалий час перебігає безсимптомно. Загалом клінічні прояви при АІГ розділяють на шлункові і позашлункові [2, 7, 9, 12].

Шлункові симптоми виникають рідко і, за наявності, як правило, є неспецифічними [2]. Гіпо- або навіть ахлоргідрія, спричинені АІГ, зазвичай проявляються лише нечіткими диспептичними симптомами, як-от

здуття живота, раннє насичення та дискомфорт в епігастральній ділянці (постпрандіальний дистрес-синдром) [2, 6, 12].

Позашлункові симптоми проявляються при ураженнях інших органів і систем з розвитком гематологічних, неврологічних порушень, при дефіциті мікроелементів й вітамінів й пов'язаних з цим проявів, за наявності інших автоімунних захворювань.

До *гематологічних проявів* АІГ відносять анемію, що виявляється з частотою близько 50 %. Найчастіше етіологією її є дефіцит вітаміну B_{12} (B_{12} -дефіцитна анемія) й заліза (залізодефіцитна анемія). Відомо, що шлункова кислота є важливою для активації ферментів, вивільнення мікроелементів з харчових джерел, для відновлення та всмоктування заліза. Зниження кислотності, що розвивається внаслідок ахлоргідрії, спричиненої атрофією кислотопродукуючих залоз, може зменшувати всмоктування неорганічного заліза. Дефіцит вітаміну B_{12} у пацієнтів з АІГ може бути пов'язаний з втратою парієтальних клітин, а також з автоантитілами, спрямованими на внутрішній фактор, що відповідає за зв'язування вітаміну B_{12} та сприяння його поглинанню в термінальній частині клубової кишки. Відомо, що запаси заліза виснажуються швидше, ніж запаси вітаміну B_{12} , тому залізодефіцитна анемія може бути одним із найперших проявів АІГ, що особливо характерно для молодих жінок [11]. Повідомляють, що рефрактерна або незрозуміла залізодефіцитна анемія повинна підвищувати підозру клініцистів щодо АІГ [7].

Пізнім проявом АІГ є перніціозна анемія, що характеризується мегалобластною анемією, спричиною дефіцитом вітаміну B_{12} , й частіше спостерігається у чоловіків [2].

Прогресування анемії у пацієнтів з АІГ супроводжується скаргами на слабкість, запаморочення та серцебиття, а на пізніх стадіях — симптомами стенокардії та застійної серцевої недостатності (периферичні набряки та задишка). Може спостерігатись тромбоцитопенія, підвищений рівень білірубіну (ознаки гемолізу) [7, 11].

При дефіциті вітаміну B_{12} пацієнти певний час можуть бути безсимптомними. Як відносно ранній клінічний прояв дефіциту вітаміну B_{12} може розвинути атрофічний глосит, який зазвичай проявляється відчуттям печіння язика [7]. У міру прогресування дефіциту вітаміну B_{12} можуть спостерігатись й більш серйозні прояви, як-от безпліддя, ранні звичні викидні або навіть тромбоз, а також неврологічні симптоми.

До *неврологічних проявів*, що зазвичай розвиваються на фоні тривалого дефіциту вітаміну B_{12} , відносять сенсорні порушення, дистальні парестезії, периферичну нейропатію, що проявляється парестезіями та онімінням нижніх кінцівок; у тяжких випадках може розвинути оптична нейропатія та енцефалопатія [2, 7, 13]. При наявності перніціозної анемії, окрім вищезазначених, можливий розвиток і нейропсихіатричних станів, як-от манія, депресія, obsесивно-компульсивний розлад, психоз та деменція [7, 12].

Ахлоргідрія/гіпохлоргідрія також може призвести до дефіциту, окрім заліза та вітаміну B_{12} , інших мікроелементів (вітамін D та фолієва кислота). Прогресування дефіциту вітамінів відбувається протягом тривалого пе-

ріоду часу через наявність природних резервів в організмі та може проявлятися нечіткими, нелокалізованими симптомами.

Перебіг захворювання часто має доброякісний характер, але при несвоєчасній діагностиці й відсутності динамічного спостереження може призвести до серйозних ускладнень — тяжких форм анемії та розвитку пухлин шлунка [5].

Діагностика. На сьогодні відсутні міжнародно стандартизовані діагностичні критерії АІГ [3]. Діагноз АІГ ґрунтується на поєднанні езофагогастроуденоскопії (ЕГДС) з гістологічним дослідженням біоптатів шлунка та серологічних методів [1]. Вважають, що золотим стандартом діагностики АІГ є ЕГДС з біопсією.

Основними *ендоскопічними* ознаками АІГ є розвиток атрофії СО кислотопродукуючих зон шлунка (а саме тіла та дна) і, на відміну від хелікобактерного гастриту, як правило, відсутність ураження антрального відділу шлунка. Проте у частини пацієнтів можуть спостерігатися певні зміни в антральному відділі шлунка внаслідок можливого супутнього дуоденогастрального рефлюксу або хелікобактерної інфекції (перенесеної або наявної), що свідчить про необхідність виключення хелікобактерної інфекції, яка може поєднуватись з АІГ [8].

За даними досліджень, на початковій стадії АІГ ендоскопічні прояви атрофії СО можуть бути ледь помітними [8]. У міру прогресування атрофії СО кислотопродукуючої зони шлунка (тіло та дно) поступово стає стоншеною [4]. При розвиненій атрофії слизова зазвичай має блідий вигляд із видимими підслизовими кровоносними судинами через потоншення та втрату шлункових складок в ураженій ділянці [8, 14, 15]. Однак ці знахідки не є специфічними лише для АІГ, оскільки подібні закономірності можна спостерігати і при інших типах атрофічного гастриту (наприклад, спричиненого інфекцією *H. pylori*) [6].

До ендоскопічних особливостей АІГ включають липкий густий слиз на стінках шлунка, розсіяні дрібні білуваті випинання. Нерівномірна втрата кислотопродукуючих залоз може призводити до псевдополіпозного вигляду поверхні СО за рахунок наявності вогнищ збереженої кислотопродукуючої нативної СО серед атрофічних ділянок. У деяких дослідженнях описують такі ендоскопічні особливості АІГ, як «поверхня слизової, схожа на бамбуковий суглоб» (bamboo joint-like appearance) та «підвищення СО шлунка, схожі на ікру лосося» (salmon roe-like swelling), які вважають специфічними для ранньої стадії АІГ [3, 16, 17]. При АІГ також часто можна виявити межу атрофічної СО [9].

Ще однією важливою ендоскопічною ознакою АІГ є наявність множинних поліпів шлунка. Нещодавно опубліковане дослідження AGAPE підкреслює значну частоту виникнення поліпів шлунка у пацієнтів з АІГ, що становить 36,3 %, включно з непухлинними поліпами, як-от запальні та гіперпластичні поліпи [18].

У пацієнтів з АІГ при розвитку кишкової метаплазії слизова набуває вузлової поверхні з наявністю вогнищ кишкової метаплазії, що може бути діагностовано за допомогою ендоскопії високої чіткості з режимом вузькосмугової візуалізації зі збільшенням [2, 8].

Водночас СО антрального відділу шлунка за відсутності інфекції *H. pylori* зазвичай не має ознак запалення, епітелій може бути нормальним або з ознаками фовеолярної гіперплазії («реактивна гастропатія»), ймовірно пов'язаної з трофічними ефектами гіпергастринемії [4].

Нейроендокринні пухлини, що виникають при АІГ, зазвичай мають малі розміри й перебігають безсимптомно та часто діагностуються випадково. Ендоскопічно вони виглядають як маленькі вузлики < 10 мм і найчастіше виявляються в тілі або дні шлунка.

Слід зазначити, що ендоскопія в білому світлі (WLE) має деякі обмеження для виявлення атрофії СО [1]. Сучасні передові ендоскопічні методи, як-от ендоскопія високої якості (HD) зі збільшенням в поєднанні з методами поліпшення зображення, як-от вузькосмугова візуалізація (NBI), забезпечують більш детальну оцінку СО шлунка та мікросудинної архітектури [1, 8].

Зараз запропоновано нові ендоскопічні діагностичні системи на основі штучного інтелекту, що продемонстрували точність високого рівня в діагностиці відмінностей АІГ від інших форм гастриту, що свідчить про багатообіцяюче майбутнє для поліпшення ендоскопічної діагностики [6, 19].

Оскільки ендоскопічна картина при АІГ змінюється залежно від тяжкості ураження та може бути неспецифічною, жодна стандартизована класифікація не дозволяє встановити діагноз виключно на основі ендоскопії. Для встановлення діагнозу АІГ ендоскопію слід поєднувати з гістологічним дослідженням, яке є одним з найважливіших методів діагностики АІГ й проводиться згідно з оновленою Сіднейською системою із зазначенням стадії відповідно до класифікаційних систем OLGA/OLGIM [1, 6, 12]. За європейськими рекомендаціями MAPS II, слід взяти щонайменше дві біопсії з антрального відділу шлунка, дві біопсії з тіла шлунка, один зразок біопсії з кута шлунка та зібрати їх в окремі флакони [1, 14, 15].

Гістологічний діагноз АІГ характеризується наявністю атрофії лише в СО тіла та дна шлунка, навіть при ранніх стадіях АІГ, коли ендоскопічні ознаки атрофії цих відділів візуально відсутні або можуть бути ледь помітними [3, 10].

У літературі описано три стадії змін кислотопродукуючої СО при АІГ. Рання фаза характеризується запаленням власної пластинки з переважанням лімфоцитів та наявністю псевдопілоричної або панкреатичної ацинарної метаплазії. У цій фазі атрофія може бути легкою або помірною, а залишкові паріетальні клітини можуть бути гіпертрофованими через надлишок гастрину. Флоридна фаза (florid phase) характеризується помірною або тяжкою атрофією кислотопродукуючих залоз із запальною реакцією, лімфо- і плазмочитарною інфільтрацією, гіперплазією ентерохламофіноподібних клітин та наявністю кишкової метаплазії СО тіла та дна шлунка, в біоптатах з антрального відділу виявляють гіперплазію гастринпродукуючих клітин. Кінцева фаза демонструє значну втрату кислотопродукуючих залоз, кишкову метаплазію, зменшення запалення СО та гіперплазію ентерохламофіноподібних клітин, що є попередником карциноїдних пухлин 1 типу [1, 3].

Як важливі додаткові методи діагностики застосовуються імуногістохімічні дослідження, за допомогою яких виявляють гіперплазію ентерохромафінних ECL-клітин та гіперплазію гастринпродукуючих клітин.

При діагностиці АІГ важливим є ретельне виключення хелікобактерної інфекції, оскільки вона може поєднуватись з АІГ й ускладнювати його перебіг [8]. З цією метою використовують швидкий уреазний тест, гістологічний, серологічний методи, але найбільш інформативним є застосування ¹³C-уреазного дихального тесту та аналізу калу на антиген *H. pylori*.

Серологічні маркери АІГ включають антитіла до парієтальних клітин та антитіла до внутрішнього фактора. Чутливість і специфічність антитіл до парієтальних клітин для діагностики АІГ становлять 81 та 90 % відповідно, тоді як антитіла до внутрішнього фактора мають низьку чутливість (27 %) та високу специфічність (100 %) [1, 10, 20]. Сироваткові антитіла до парієтальних клітин є більш відповідним тестом для діагностики АІГ і можуть з'явитися задовго до розвитку АІГ, натомість антитіла до внутрішнього фактора, як правило, підвищуються на більш пізніх стадіях АІГ [8]. Нещодавно було висунуто нову концепцію «потенційного» АІГ, який визначався як наявність антитіл до парієтальних клітин за відсутності гістопатологічної атрофії СО шлунка (у будь-якій ділянці) та відсутності поточної інфекції *H. pylori*. Повідомлялося, що приблизно у 50 % пацієнтів з «потенційним» АІГ протягом у середньому двох років розвивається явний АІГ [1, 21].

Як серологічні маркери атрофічних уражень шлунка застосовують визначення рівнів сироваткових пепсиногенів-1 (ПГ-1) і -2 (ПГ-2). Пепсиноген-1 зазвичай секретується кислотопродукуючими залозами, тоді як пепсиноген-2 секретується як кислотопродукуючою, так і антральною СО. Таким чином, низькі рівні ПГ-1 у сироватці крові (< 70 мкг/л) або низьке співвідношення ПГ-1/ПГ-2 (< 3) свідчать про наявність атрофічного гастриту тіла шлунка. Навпаки, рівень сироваткового гастрину, що синтезується антральними G-клітинами, у пацієнтів з АІГ часто підвищений як наслідок гіпо-/ахлоргідрії, спричиненої атрофією кислотопродукуючої СО [1, 17]. Ефективним серологічним методом діагностики також є комплексний серологічний тест Gastropanel (Фінляндія), який включає визначення рівнів пепсиногенів, гастрину-17 та антитіл до *H. pylori* у сироватці крові. Низький рівень ПГ-1 у сироватці крові або низьке співвідношення ПГ-1/ПГ-2 та високий рівень гастрину-17 вказують на наявність атрофічного гастриту тіла шлунка [3, 4, 8]. Важливо зауважити, що ПГ-1 та ПГ-2 знижуються при будь-якій формі атрофічного гастриту, як при автоімунному, так і при мультифокальному хелікобактерному [8]. При наявності АІГ у першу чергу має місце зменшення пепсиногену-1 та збільшення гастрину-17 [4].

При АІГ зниження секреції шлункової кислоти викликає компенсаторну реакцію в організмі, що призводить до підвищення рівня гастрину — гормону, який стимулює вивільнення шлункової кислоти з парієтальних клітин. Вимірювання рівня гастрину може допомогти в діагностиці та моніторингу АІГ, але порівняно

з визначенням співвідношення ПГ-1/ПГ-2 корисність цього в клінічному застосуванні вважається невисокою [3]. Також у пацієнтів з АІГ часто фіксується підвищений рівень хромограніну А в сироватці крові, однак через низьку специфічність цей аналіз не рекомендується використовувати як діагностичний тест на наявність АІГ.

Окрім вищезазначених, до обов'язкових лабораторних методів обстеження при АІГ включають загальний аналіз крові й визначення рівня феритину, до додаткових — визначення рівнів фолієвої кислоти, вітаміну D.

Загалом діагноз АІГ базується на наявності ендоскопічних та гістологічних атрофічних змін СО тіла та дна шлунка й наявності антитіл до парієтальних клітин та/або антитіл до внутрішнього фактора Кастла.

Лікування. Специфічна терапія АІГ не розроблена. У цілому ведення пацієнтів з АІГ спрямоване на зменшення диспептичних проявів, корекцію дефіциту вітамінів та мікроелементів і забезпечення ранньої діагностики переднеопластичних та неопластичних уражень з відповідним ендоскопічним спостереженням.

З метою зменшення диспептичних проявів не рекомендується використання інгібіторів протонної помпи (ІПП), оскільки у хворих з АІГ вони можуть спричинити мальабсорбцію заліза та мікроелементів й посилювати гіпергастринемію та підвищувати ризик розвитку нейроендокринних пухлин [22, 23]. Водночас блокатори H₂-рецепторів (наприклад, фамотидин), незважаючи на їх меншу потужність порівняно з ІПП, можуть зменшити диспептичні скарги й больові відчуття в епігастральній ділянці без погіршення всмоктування заліза. Застосування ІПП вважають виправданим лише у виняткових випадках (наприклад, при шлунковій кровотечі або стравоході Барретта).

Історично для поліпшення травлення при АІГ використовували замісну терапію — препарати соляної кислоти та пепсину (зокрема, бетаїну гідрохлорид та інші), що може частково компенсувати ахлоргідрію й полегшити процес розщеплення білків та зменшити гнильні процеси у шлунку, проте доказової бази для такого напрямку зараз недостатньо [22, 24]. Як потенційні терапевтичні варіанти для пацієнтів з АІГ також застосовують гастропротектори — препарати, що стимулюють загоєння СО та створюють захисний бар'єр від подразнювальних факторів (наприклад, рефлюксу жовчі), зокрема сукральфат та інші препарати, але це також не має доказової бази. Логічно, що для корекції диспептичних проявів при АІГ, що супроводжуються уповільненням моторики, можуть застосовуватися прокінетики, проте досліджень, які би вивчали ефективність прокінетиків при АІГ, немає [23]. Як спосіб зменшення здуття та запалення розглядається корекція мікробіому шлунка із застосуванням специфічних пробіотиків, оскільки ахлоргідрія кардинально змінює флору шлунка, сприяючи зростанню нетипових бактерій [1, 24].

Важливу роль у контролі симптомів відіграють немедикаментозні методи: дробове харчування (частий прийом їжі мінімальними порціями допомагає впоратися з раннім насиченням та знижує навантаження на

атрофічну слизову), виключення тригерів (рекомендується індивідуально виявляти та повністю прибирати з раціону жирну, гостру їжу, кофеїн та алкоголь, що посилюють диспепсію), ретельне пережовування їжі (через дефіцит шлункового соку первинний механічний етап обробки їжі в роті стає критично важливим для її подальшого засвоєння) [24]. Також хворим на АІГ рекомендується збільшення об'єму вживання рідини під час їжі, що сприяє кращому перетравленню їжі [23].

При АІГ показана довічна корекція рівня вітаміну B_{12} спільно з фолієвою кислотою. Важливим є факт, що дефіцит вітаміну B_{12} може виникати за відсутності анемії і його несвоєчасна корекція може призвести до необоротних неврологічних наслідків. Дефіцит вітаміну B_{12} успішно лікується прийомом вітаміну B_{12} , краще — внутрішньом'язовим [1, 9]. Також необхідний регулярний контроль та компенсація рівнів заліза та вітаміну D [2].

Відомо, що пацієнти з АІГ мають значно підвищений ризик розвитку нейроендокринних пухлин шлунка I типу, що розвиваються з частотою 11,4–37 % [1, 2, 14, 24]. За рекомендаціями Американської гастроентерологічної асоціації, при розмірах НЕП менше за 1 см вони видаляються ендоскопічно, з обов'язковим регулярним ендоскопічним моніторингом кожні 1–2 роки; при розмірах НЕП понад 1–2 см необхідне виконання ендоскопічного УЗД з метою оцінки глибини інвазії; при розмірах НЕП понад 2 см з інвазією в підслизову оболонку або за наявності метастазів у лімфовузлі необхідна хірургічна резекція нейроендокринної пухлини [8].

Мета роботи: провести аналіз сучасної наукової літератури стосовно АІГ і визначити проблеми діагностики та ведення хворих на АІГ з різними варіантами перебігу на прикладі клінічних випадків.

Матеріали та методи

Описано клінічні випадки двох пацієнток з АІГ, обстежених в умовах ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Пацієнтки надали письмову інформовану згоду на використання клінічних даних для наукових цілей і публікацію результатів. Комісія з питань біоетики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» розглянула матеріали статті (протокол № 4 від 03.08.2026 р.). Згідно з висновками стаття відповідає всім вимогам морально-етичних норм відповідно до Гельсінської декларації (1964), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, правилам GCP, положенням ВООЗ, Міжнародної ради наукових товариств, Міжнародному кодексу медичної етики (1983) та законам України.

Клінічний випадок 1. Пацієнтка К., 60 років, 3 роки тому звернулася до нашої установи зі скаргами на зниження апетиту, періодичний ниючий біль в епігастрії та правому підребер'ї, помірне зниження ваги. На гастроентерологічну патологію хворіє з 17 років, коли з'явилися диспептичні скарги. Тривалий час не обстежувалася. У віці 49 років з'явилися скарги на біль в епігастрії й правому підребер'ї й зниження ваги на 3–5 кг. Тоді за місцем проживання була проведена ЕГДС, виявлено атрофічну гастропатію. 8 років спостерігалася з діагнозом «атрофічний гастрит», періодично проходила ЕГДС з біопсією. З анамнезу життя: мала 3 вагітності, 2 пологів (1 вагітність перервана — викидень). Супутня патологія: нетоксичний одновузловий зоб, еутиреоз. Об'єктивний стан задовільний. Зріст 152 см, вага — 50 кг (ІМТ 24 кг/м²). Живіт м'який, практично безболісний.

ЕГДС (апарат Olympus EVIS EXERA III-HQ190): стравохід, ДПК без патологічних змін. У шлунку на стінках — в'язкий слиз. Складчастість значно зменшена. Перистальтика уповільнена. СО шлунка в усіх відділах стоншена, вогнищево гіперемована, у нижній третині тіла й в антральному відділі — з нерівномірним, вузлуватим рельєфом. У склепінні й тілі шлунка візуалізуються множинні підслизові судини. В режимі NBI зі збільшенням в тілі шлунка ямковий рисунок поверхні СО відповідає пілоричному відділу, у нижній третині тіла візуалізуються дрібні вогнища кишкової метаплазії; в антральному відділі ямковий рисунок поверхні СО

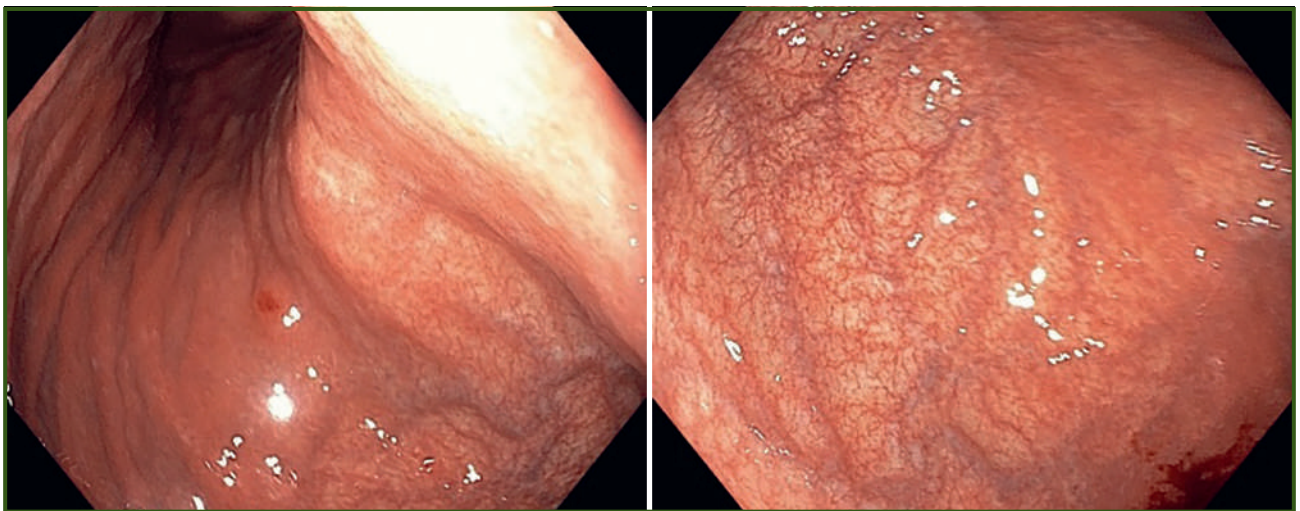


Рисунок 1 — Ендофото тіла шлунка пацієнтки К.: виражена атрофія слизової оболонки

відповідає відділу, візуалізуються вогнища кишкової метаплазії в помірній кількості. В антральному відділі — одиничні дрібні ксантоми. Висновок: атрофічна гастропатія (відкритий тип атрофії за Кімура — Такемото О-3), з пілоризацією залоз тіла шлунка, з вогнищевою кишковою метаплазією (нижня третина тіла, антральний відділ); ксантоми шлунка (одиничні); автоімунний гастрит (?) (рис. 1). Взято біопсію шлунка за системою OLGA. рН-метрія шлункового аспірату 5,0. Уреазний тест — негативний.

Гістологічне дослідження: хронічний атрофічний неактивний гастрит зі слабо вираженою повною кишковою метаплазією та метапластичною атрофією залоз у тілі й антральному відділі шлунка. Стадія хронічного гастриту за системою OLGA — II, за системою OLGIM — I. Деякі з описаних змін можуть спостерігатись при автоімунному метапластичному атрофічному гастриті (АМАГ/АІГ). Рекомендовано проведення додаткових серологічних методів дослідження (визначення антитіл IgG до парієтальних клітин шлунка).

Загальний аналіз крові: лейкоцити $5,90 \times 10^9$ /л, еритроцити $4,66 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін 118 г/л, гематокрит 43,3 %, тромбоцити 256×10^9 /л, MCV 92,9 фл, MCH 31,5 пг, MCHC 339 г/л, нейтрофіли (загальна кількість) 50,46 %, лімфоцити 33,43 %, моноцити 8,48 %, еозинофіли 6,88 %, базофіли 0,75 %, ШОЕ 3 мм/год.

Інші аналізи крові: феритин 54 нг/мл, фолієва кислота 7,41 нг/мл (норма), вітамін B₁₂ 105 пг/мл (нижче за норму), вітамін D 66,3 нг/мл (норма). Антитіла до парієтальних клітин 26,40 од/мл (значно вище за норму). Біохімічні показники в межах норми, незначна дисліпідемія. Гормони щитоподібної залози: ТТГ 1,08 мкМО/мл, АТПО 12,8 МО/мл, Т4в 1,14 нг/дл, Т3в 3,2 пг/мл (в межах норми).

Отже, у пацієнтки був діагностований АІГ і визначено, що причиною атрофічного гастриту є саме автоімунний процес. Було виявлено дефіцит вітаміну B₁₂, поки що без перніціозної анемії.

Пацієнтці призначено гастроцитопротекторні засоби (вісмуту субцитрат, ребаміпід), супутні симптоматичні засоби (ферментні препарати, спазмолітики,

прокінетики), проведено внутрішньом'язову корекцію вітаміну B₁₂. Протягом наступних років пацієнтка приймала нетривалі курси цих препаратів відповідно до періодичних симптомів, що у неї виникали. Але загалом самопочуття було задовільним.

Через 3 роки проведено ендоскопічний та гістологічний контроль.

ЕГДС. Висновок: атрофічна гастропатія (відкритий тип атрофії за Кімура — Такемото О-3), з пілоризацією залоз тіла шлунка, з вогнищевою кишковою метаплазією (нижня третина тіла, антральний відділ), ксантоми шлунка (одиничні), автоімунний гастрит.

Гістологічне дослідження: хронічний атрофічний метапластичний активний гастрит. Морфологічна картина підозріла на автоімунний метапластичний атрофічний гастрит (АМАГ/АІГ). Стадія хронічного гастриту за системою OLGA — II. Стадія хронічного гастриту за системою OLGIM — I.

Пацієнтці рекомендовано моніторинг наявності інфекції *H. pylori*, при виявленні якої — проведення антихелікобактерної терапії.

Клінічний випадок 2. Пацієнтка Ж., 35 років. Два роки тому звернулася до гастроентеролога нашої установи зі скаргами на періодичний біль і важкість в епігастрії, періодичну діарею.

В анамнезі — помірна анемія визначалась з підліткового віку, лікування симптоматичне. 7 років тому вперше звернулася до лікаря за місцем проживання зі скаргами на запаморочення, загальну слабкість, періодичний біль у верхній ділянці живота. Було виявлено виражену анемію (гемоглобін 67 г/л), через що була направлена на ЕГДС. Ендоскопічно виявлено атрофічну гастропатію, 3 поліпоподібних утворення 0–1s типу (діаметром від 3 до 7 мм) по великій кривизні нижньої третини тіла шлунка, з яких взято біопсію. Гістологічне дослідження: підозра на карциноїдну пухлину. Імуногістохімічне дослідження: високодиференційована нейроендокринна пухлина шлунка (карциноїд) з низькою проліферативною активністю. Уреазний тест на *H. pylori* негативний. В аналізах було виявлено зниження рівня вітаміну B₁₂, заліза, високий

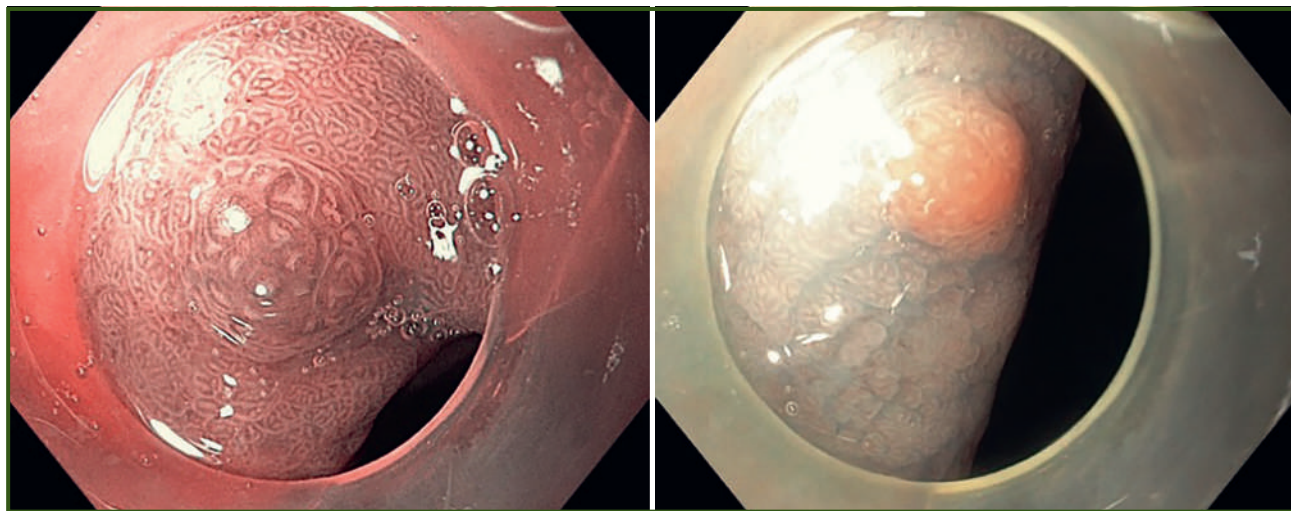


Рисунок 2 — Ендофото тіла шлунка пацієнтки Ж.: карциноїдна пухлина (огляд з ковпачком)

рівень сироваткового гастрину. Виконано ендоскопічне видалення поліпоподібних утворень (резекція слизової); гістологічно діагноз підтверджено. Ендоскопічний контроль проводився кожні пів року за місцем проживання, визначали утворення нових дрібних карциноїдних пухлин в тілі шлунка, що видалялись ендоскопічно. Лікування: тривалий час приймала препарати заліза, внутрішньом'язово вітамін В₁₂. Таким чином, пацієнтка спостерігалась упродовж 5 років з діагнозом «атрофічний гастрит. Рецидивні нейроендокринні (карциноїдні) пухлини шлунка». З анамнезу життя: вагітність 1, спадковість не обтяжена. Патології щитоподібної залози не відзначалось.

Об'єктивно: загальний стан задовільний, шкірні покриви блідо-рожеві, чисті, маса тіла 63 кг, зріст 168 см (ІМТ 22,3 кг/м²). Живіт здутий, помірно болючий при пальпації в епігастрії та по ходу кишечника.

ЕГДС (апарат Olympus EVIS EXERA III-HQ190): атрофічна гастропатія дифузна. Вогнищеві гіперплазії (3) тіла шлунка (розмірами 4–6 мм). Карциноїдні пухлини (?). Автоімунний гастрит (?). рН шлункового аспірату 7,0. Виконано ендоскопічну резекцію вогнищевих гіперплазій (пухлин) в тілі шлунка (рис. 2).

Гістологічне дослідження: карциноїдна пухлина, трабекулярний тип з вогнищем кишкової метаплазії. Хронічний гастрит поза загостренням з вираженою вогнищевою атрофією та повною кишковою метаплазією тіла шлунка. Не виключено автоімунний гастрит.

Імуногістохімічне дослідження: високодиференційована ендокринна пухлина шлунка (карциноїд) з низькою проліферативною активністю (Carcinoid (ICD-O Code 8240/3, WHO 2000)). Пацієнтці виконано ендоскопічну поліпектомію.

КТ органів черевної порожнини і малого таза: додаткових утворень не виявлено.

Загальний аналіз крові: лейкоцити $4,9 \times 10^9$ /л, еритроцити $4,9 \times 10^9$ /л, гемоглобін 110 г/л, гематокрит 40 %, тромбоцити 233×10^9 /л, MCV 82 фл, MCH 26,8 пг, MCHC 325 г/л, ШОЕ 1 мм/год. Інші аналізи крові: феритин 17 нг/мл (нижче за норму), вітамін В₁₂

132 пмоль/л (нижче за норму), вітамін D 88 нг/мл (норма), хромогранін А 280 мкг/л (вище за норму), гастрин 870 пмоль/л (значно вище за норму). Антитіла до парієтальних клітин значно вище за норму.

Отже, у пацієнтки був діагностований АІГ, ускладнений НЕП шлунка І типу, В₁₂-дефіцитною та залізодефіцитною анемією.

Пацієнтці було призначено обволікаючі, ферментні, пробіотичні засоби, регулярне лікування вітаміном В₁₂ та препаратами заліза. Було наголошено на необхідності динамічного ендоскопічного та гістологічного дослідження, насамперед з метою виключення нових випадків нейроендокринних пухлин І типу.

На момент останнього звернення скарги були практично відсутні, об'єктивний стан задовільний. Пацієнтка приїхала для виконання контрольних досліджень.

Контрольна ЕГДС (через 2 роки): дифузна атрофічна гастропатія (О-3 за Кімура — Такемото). Ознаки автоімунного гастриту. Рубцева деформація в нижній третині тіла шлунка (післяопераційна). Взято біопсію за системою OLGA (рис. 3).

Гістологічне дослідження: хронічний атрофічний метапластичний гастрит з легким ступенем активності. Стадія атрофії за системою OLGA — III, за системою OLGIM — II. При певних клінічних даних морфологічна картина може відповідати автоімунному гастриту.

Загальний аналіз крові: лейкоцити $5,0 \times 10^9$ /л, еритроцити $4,9 \times 10^9$ /л, гемоглобін 134 г/л, гематокрит 40 %, тромбоцити 239×10^9 /л, MCV 82 фл, MCH 27,4 пг, MCHC 344 г/л, ШОЕ 7 мм/год. Інші аналізи крові: феритин 508 нг/мл (вище за норму, одразу після внутрішньовенного введення препарату заліза), вітамін В₁₂ 300 пмоль/л (норма, на фоні лікування), хромогранін А 363 мкг/л (вище за норму, дещо вище, ніж попередній раз), гастрин 576 пмоль/л (значно вище за норму, нижче, ніж попередній раз).

Хвора продовжує проводити моніторинг та корекцію заліза і вітаміну В₁₂. Планується подальший ендоскопічний та морфологічний контроль з метою оцінки дина-

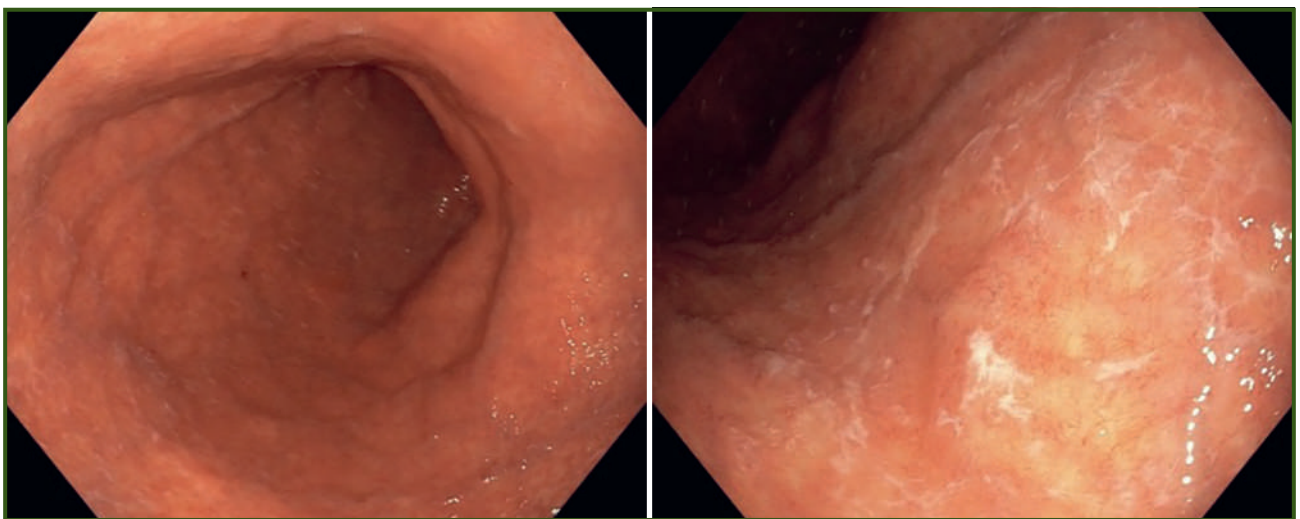


Рисунок 3 — Ендоефото тіла шлунка пацієнтки Ж. Атрофічні зміни слизової оболонки з характерною ознакою — наявністю на стінках в'язкого слизу, що важко відмивається

міки атрофічних змін, насамперед виключення нейроендокринних пухлин I типу. Пацієнтці рекомендовано моніторинг наявності інфекції *H. pylori*, при виявленні якої — проведення антихелікобактерної терапії.

Обговорення

Наведені клінічні випадки підтверджують літературні дані про складнощі й суттєву затримку у встановленні діагнозу АІГ. За даними літератури, цьому сприяє низка факторів: малосимптомний перебіг захворювання на ранніх стадіях, відсутність специфічних симптомів, гетерогенність захворювання, відсутність настороженості лікарів тощо [3, 6, 12]. Шлункові симптоми при АІГ виникають нечасто і за наявності, як правило, неспецифічні і слабо виражені [2]. До діагностичного обстеження часто спонукають випадкові лабораторні дані, як-от анемія, що розвивається не завжди [25]. Навіть ендоскопічне дослідження не завжди може допомогти у встановленні діагнозу АІГ. Так, за даними Т. Nishizawa (2021), тільки в 31,7 % випадків під час ендоскопії було запідозрено наявність АІГ, інші 68,3 % було встановлено виключно на підставі гістологічного дослідження біоптатів [25].

У першому клінічному випадку у хворої тривалий час мали місце помірні диспептичні прояви, у зв'язку з чим неодноразово було виконано ЕГДС з біопсією, але, незважаючи на виявлення дифузного атрофічного гастриту, у лікарів не виникла підозра на наявність АІГ й не було призначено необхідні діагностичні тести. Тільки через 8 років спостереження при обстеженні в нашій установі встановлено діагноз АІГ, що був підтверджений гістологічно й серологічно (підвищений рівень антитіл до паріетальних клітин, зниження рівня вітаміну B_{12}).

У другому клінічному випадку АІГ вперше проявився вираженою анемією, а при обстеженні було виявлено атрофічний гастрит з кількома карциноїдними пухлинами I типу в тілі шлунка та зниження рівнів вітаміну B_{12} , заліза, високі рівні гастрину, хромограніну впродовж 5 років спостереження; незважаючи на явні ознаки АІГ, цей діагноз не був встановлений. При обстеженні в умовах нашої установи виявлено підвищений рівень антитіл до паріетальних клітин, гістологічні зміни в СО шлунка, характерні для АІГ, і встановлено автоімунний гастрит, що ускладнився наявністю нейроендокринної пухлини.

Таким чином, затримка остаточного діагнозу у пацієнток становила 8 і 5 років, і можна сказати, що в даних випадках мала місце відсутність настороженості лікарів щодо АІГ.

На затримку діагнозу АІГ також впливає маскування симптомів, наприклад позашлункові та нетипові прояви дефіциту вітаміну B_{12} (неврологічні порушення, ускладнений гінекологічний анамнез) часто не пов'язують з патологією шлунка [25]. Дослідження Lenti зі співавт. (2019 р.) показало, що медіана затримки діагностики АІГ становила 14 місяців. Фактори, пов'язані із затримкою діагностики, включали жіночу стать, попередній неправильний діагноз, історію безпліддя або викиднів [2, 25]. Так, в першому

описаному випадку у хворої також в анамнезі мав місце викидень.

Хвороба, на думку дослідників, діагностується недостатньо і несвоєчасно через відсутність стандартних діагностичних критеріїв й через низьку обізнаність і настороженість лікарів щодо АІГ, на відміну від атрофічного гастриту, асоційованого з *H. pylori* [27]. Все це робить діагностику АІГ складною.

В обох наведених клінічних випадках мав місце знижений рівень вітаміну B_{12} , медикаментозна корекція якого була успішною, неврологічних розладів не спостерігали; в другому клінічному випадку на початку хвороби мала місце і залізодефіцитна анемія.

Зважаючи на той факт, що у переважній більшості хворих АІГ перебігає безсимптомно або малосимптомно, а неврологічні та інші симптоми зустрічаються, як правило, на пізніх стадіях хвороби, необхідно при відносно малопомітній клінічній симптоматиці проводити ретельний моніторинг стану пацієнта та гематологічних показників, щоб не допускати розвитку серйозних ускладнень. Навіть при нормальному рівні гемоглобіну таким хворим для скринінгу анемії слід регулярно призначати загальний аналіз крові з регулярним моніторингом рівнів вітаміну B_{12} та феритину.

Відомо про досить часте поєднання АІГ з іншими автоімунними захворюваннями, зокрема з автоімунним тиреоїдитом, який виявляється в 36–44 % пацієнтів з АІГ [2, 8]. У першому клінічному випадку як супутню патологію також встановлено автоімунний тиреоїдит. Тому важливим у веденні пацієнтів з АІГ є скринінг супутніх автоімунних патологій (особливо автоімунного тиреоїдиту). І навпаки, за наявності автоімунного тиреоїдиту із супутнім атрофічним гастритом та/або анемією слід замислитися про наявність у хворих АІГ.

При АІГ важливим є обстеження пацієнтів на наявність інфекції *H. pylori*. Питання відношень між автоімунними процесами в шлунку та хелікобактерною інфекцією є вкрай важливими, тому що тут можливі кілька варіантів подій: наявність одночасно автоімунного та хелікобактерного гастриту, наявність АІГ після успішної ерадикації *H. pylori*, наявність АІГ за відсутності хелікобактерної інфекції зараз і в минулому. Також описано одиничні випадки, коли після тривалого перебігу інфекції *H. pylori* гастрит типу В трансформувався в АІГ після спонтанного зникнення бактерій [28]. У кожній з цих ситуацій діють різні механізми. Це свідчить про необхідність ретельного виключення у хворих на АІГ хелікобактерної інфекції, а у разі її виявлення необхідна своєчасна ерадикація *H. pylori*, оскільки за наявності у пацієнта з автоімунним ураженням супутньої інфекції *H. pylori* або тяжкої кишкової метаплазії суттєво зростає ризик малігнізації [30]. У поданих випадках наявність хелікобактерної інфекції була неодноразово виключена.

Відомо, що пацієнти з АІГ мають значно підвищений ризик розвитку нейроендокринних пухлин шлунка I типу. У другому клінічному випадку у пацієнтки неодноразово виявляли нейроендокринні (карциноїдні) пухлини I типу, що були успішно видалені за допомогою ендоскопічної резекції, але в подальшому рециди-

ували. Упродовж останніх 2 років ми не спостерігаємо утворення нових пухлин, хоча рівень гастрину та хромограніну А є підвищеним. Це підтверджує необхідність регулярного ендоскопічного спостереження за пацієнтами з АІГ [1, 2, 14, 24].

Дуже важливим є питання стосовно ризику розвитку раку шлунка при АІГ. На даний момент накопичилися дані, які вказують, що ризик раку шлунка при АІГ не є надто високим за умови відсутності супутньої або перенесеної раніше хелікобактерної інфекції, але при перенесеній або поточній інфекції *H. pylori* ризик раку шлунка зростає в рази [29]. Згідно з опублікованими в 2023 році результатами системного огляду стосовно ризику раку шлунка та НЕП у хворих на АІГ, ризик раку шлунка при АМАГ становив 0,14 % на людину-рік, дисплазії легкого ступеня — 0,52 % на людину-рік, NET I типу — 0,83 % на людину-рік [13]. І хоча ці цифри можуть здаватися невеликими, але вони значно вищі, ніж у популяції.

В одному з досліджень серед хворих на рак шлунка у 4,9 % хворих був АІГ, але серед багатьох цих пацієнтів провідним проявом була перніціозна анемія [30]. Тому хворі на АІГ, ускладнений перніціозною анемією, потребують особливого контролю, оскільки, за даними різних досліджень, ризик раку шлунка за наявності перніціозної анемії в 2–4 рази вищий, ніж за її відсутності [8].

Слід пам'ятати, що АІГ — це прогресуюче захворювання, яке потребує контролю атрофічних та метaplastичних процесів СО шлунка в динаміці, одночасно з контролюванням наявності або ризику B_{12} - та залізодефіцитної анемії [29].

В європейських рекомендаціях стосовно передракових змін шлунка MAPS-III 2025 року сказано: «ESGE/EHMSG/ESP пропонують пацієнтам з АІГ проходити високоякісне ендоскопічне спостереження кожні 3 роки для виявлення раку шлунка та нейроендокринних пухлин» [15]. Проте в інших джерелах зазначається, що цей термін може змінюватися залежно від різних факторів. І особливо це стосується перніціозної анемії — вважається, що ризик раку шлунка суттєво підвищується при наявності цього типу анемії, у разі появи якої рекомендується виконати ендоскопію у перші 6 місяців після встановлення діагнозу [8].

Підсумовуючи аналіз наших клінічних випадків, слід зазначити, що ці випадки свідчать про гетерогенність клінічних проявів й перебігу АІГ. У першій хворій була незначна неспецифічна клінічна симптоматика, помірна анемія, латентний дефіцит вітаміну B_{12} , натомість у другій пацієнтки на перший план вийшла виражена анемія (залізо- та B_{12} -дефіцитна), після чого почалася відповідна діагностика і був виявлений атрофічний гастрит, ускладнений НЕП I типу, проведена відповідна корекція анемії й видалення НЕП. Отже, АІГ може перебігати дуже по-різному. Але об'єднала обидва випадки суттєва запізнюючість встановлення діагнозу АІГ.

Таким чином, наведені клінічні випадки свідчать про певні складнощі в своєчасній діагностиці АІГ через невиражені шлункові прояви хвороби, різний характер перебігу АІГ, неоднорідність і неспецифіч-

ність ендоскопічних й морфологічних проявів з боку шлунка, особливо на початкових стадіях хвороби, наявність супутньої патології (анемії, автоімунних захворювань інших органів, неврологічної симптоматики тощо), низьку обізнаність лікарів про цю патологію. Для кращої діагностики цього підступного захворювання клініцисти повинні мати певну настороженість щодо АІГ.

Висновки

АІГ є захворюванням, яке погіршує якість життя пацієнтів й часто діагностується несвоєчасно, про що свідчать наведені клінічні випадки. Наявність у пацієнта анемії, диспептичних скарг, супутніх автоімунних захворювань (у першу чергу щитоподібної залози), неврологічних порушень потребує виключення АІГ. Своєчасне встановлення діагнозу АІГ є важливим для запобігання та ефективного лікування його клінічних проявів і можливих несприятливих наслідків. Менеджмент пацієнтів з АІГ полягає в більш ретельному ендоскопічному й морфологічному спостереженні з метою своєчасного виявлення таких ускладнень, як нейроендокринні пухлини, передракові зміни й рак шлунка.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень відділу мініінвазивних ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики і відділу захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології та лікувального харчування Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України». Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів. Степанов Ю.М. — концепція дослідження; Сімонова О.В. — дизайн дослідження, виконання ендоскопічних обстежень, оформлення статті; Будзак І.Я. — дизайн дослідження, клінічне спостереження за пацієнтами, оформлення статті.

Список літератури

1. *Autoimmune Atrophic Gastritis: A Clinical Review* / C. Castellana et al. *Cancers*. 2024. № 16(7). P. 1310. doi: 10.3390/cancers16071310.
2. Rustgi S.D., Bijlani P., Shah S.C. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: epidemiology, risk factors, and clinical management. *Y. 21. Ther Adv Gastroenterol*. 2021. № 14. P. 1–12. doi: 10.1177/17562848211038771.
3. Iwamuro M., Tanaka T., Otsuka M. Update in Molecular Aspects and Diagnosis of Autoimmune Gastritis. *Curr Issues Mol Biol*. 2023. № 45. P. 5263–5275. doi: 10.3390/cimb45070334.
4. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint / I. Coati et al. *World J Gastroenterol*. 2015. № 14;21(42). P. 12179–89. doi: 10.3748/wjg.v21.i42.12179.
5. Rokkas T., Rugge M. Atrophic gastritis of distinct etiologies: malignant potential in *Helicobacter pylori*-associated and autoimmune forms. *Ann Gastroenterol*. 2026. № 39(3). P. 283–293 doi: 10.20524/aog.2026.1065.

6. Autoimmune gastritis: Diagnosis, clinical management and natural history. A position paper by the Autoimmune gastritis Italian network Study group (ARIOSO) / E. Lahner et al. *Digestive and Liver Disease*. 2026 Jan. № 58(1). P. 38-50. doi: 10.1016/j.dld.2025.10.015.
7. Autoimmune atrophic gastritis: current Perspectives Clinical and Experimental / A. Minalyan et al. *Gastroenterology*. 2017. № 10. P. 19-27. doi: 10.2147/CEG.S109123.
8. AGA Clinical Practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: expert review / S. Shah et al. *Gastroenterology*. 2021. № 161. P. 1325-1332.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2021.06.078.
9. Rattananukrom C., Changraksa N. Autoimmune Metaplastic Atrophic Gastritis. *J. Med Assoc Thai*. 2023. № 106. S146-55. doi: 10.35755/jmedassocthai.2023.S01.13811.
10. Diagnostic criteria and endoscopic and histological findings of autoimmune gastritis in Japan / T. Kamada et al. *J Gastroenterol*. 2023 Mar. № 58(3). P. 185-195. doi: 10.1007/s00535-022-01954-9.
11. Kamada T., Maruyama Y., Monobe Y., Haruma K. Endoscopic features and clinical importance of autoimmune gastritis. *Dig Endosc*. 2022 May. № 34(4). P. 700-713. doi: 10.1111/den.14175.
12. Autoimmune Gastritis and Hypochlorhydria: Known Concepts from a New Perspective. / M. Vavallo et al. *Int J Mol Sci*. 2024. Jun 21. № 25(13). P. 6818. doi: 10.3390/ijms25136818.
13. Chen C., Yang Y., Li P., Hu H. Incidence of Gastric Neoplasms Arising from Autoimmune Metaplastic Atrophic Gastritis: A Systematic Review and Case Reports. *J Clin Med*. 2023 Jan 30. № 12(3). P. 1062. doi: 10.3390/jcm12031062.
14. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019 / P. Pimentel-Nunes et al. *Endoscopy*. 2019 Apr. № 51(4). P. 365-388. doi: 10.1055/a-0859-1883.
15. Management of epithelial precancerous conditions and early neoplasia of the stomach (MAPS III): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG) and European Society of Pathology (ESP) Guideline update 2025 / M. Dinis-Ribeiro et al. *Endoscopy*. 2025 May. № 57(5). P. 504-554. doi: 10.1055/a-2529-5025.
16. Characteristic endoscopic findings in early-stage autoimmune gastritis / T. Kotera et al. *Endosc Int Open*. 2024. № 12. E332-E338. doi: 10.1055/a-2215-3284.
17. Multicenter study of autoimmune gastritis in Japan: Clinical and endoscopic characteristics / S. Terao et al. *Digestive Endoscopy*. 2020. № 32. P. 364-372. doi: 10.1111/den.13500.
18. Occurrence and characteristics of endoscopic gastric polyps in patients with autoimmune gastritis (AGAPE study): a multicentric cross-sectional study / S. Massironi et al. *Dig Liver Dis*. 2025. № 57. P. 198-205. doi: 10.1016/j.dld.2024.07.024.
19. Chen S., Xu L., Jie L.Y., Zhou X. A novel endoscopic artificial intelligence system to assist in the diagnosis of autoimmune gastritis: a multicenter study. *Endoscopy*. 2025. № 57(04). P. 299-309. doi: 10.1055/a-2451-3071.
20. Autoimmune gastritis serological biomarkers in gastric cancer patients / P. Kriķe et al. *Eur J Cancer Prev*. 2024 Jan 1. № 33(1). P. 29-36. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000826.
21. Time course and risk factors of evolution from potential to overt autoimmune gastritis / M.V. Lenti et al. *Dig Liver Dis*. 2022 May. № 54(5). P. 642-644. doi: 10.1016/j.dld.2021.10.001.
22. Gomez Cifuentes J.D., Sparkman J., Graham D.Y. Management of upper gastrointestinal symptoms in patients with autoimmune gastritis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2022 Nov 1. № 38(6). P. 600-606. doi: 10.1097/MOG.0000000000000878.
23. Paradoxical association between dyspepsia and autoimmune chronic atrophic gastritis: Insights into mechanisms, pathophysiology, and treatment options / R.E. Rossi et al. *World J Gastroenterol*. 2023 Jun 21. № 29(23). P. 3733-3747. doi: 10.3748/wjg.v29.i23.3733.
24. A Comprehensive Review of Upper Gastrointestinal Symptom Management in Autoimmune Gastritis: Current Insights and Future Directions / S. Singh et al. *Cureus*. 2023 Aug 13. № 15(8). e43418. doi: 10.7759/cureus.43418.
25. Determinants of diagnostic delay in autoimmune atrophic gastritis / M.V. Lenti et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Jul № 50(2). P. 167-175. doi: 10.1111/apt.15317.
26. Clue of Diagnosis for Autoimmune Gastritis / T. Nishizawa et al. *Digestion*. 2021. № 102(6). P. 903-910. doi: 10.1159/000516624.
27. Autoimmune Metaplastic Atrophic Gastritis Reporting: Are Pathologists and Endoscopists on the Same Page? / V. Vienneau et al. *Diagnostics*. 2025. № 15. P. 2906. doi: 10.3390/diagnostics15222906.
28. Ihara T., Ihara N. Kushima R. Autoimmune Gastritis with a Long-term Course of Type B Gastritis: A Report of Two Cases 2. *Intern Med*. 2023 Mar 15. № 62(6). P. 855-863. doi: 10.2169/internalmedicine.0195-22. *Intern Med*.
29. Neumann W.L., Coss E., Rugge M., Genta R.M. Autoimmune atrophic gastritis — pathogenesis, pathology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Sep. № 10(9). P. 529-41. doi: 10.1038/nrgastro.2013.101.
30. Gastric cancer in autoimmune gastritis: A case-control study from the German centers of the staR project on gastric cancer research. *United European / F. Weise et al. Gastroenterol J*. 2020 Mar. № 8(2). P. 175-184. doi: 10.1177/2050640619891580.

Отримано/Received 10.06.2026

Рецензовано/Revised 10.07.2026

Прийнято до друку/Accepted 16.08.2026

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>

O.V. Simonova, PhD, Senior researcher of the Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, SI "Institute of gastroenterology of NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: olenasim@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7954-1333>

I.Y. Budzak, PhD, 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>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest in the preparation of this article.

Information about funding. The work is performed in accordance with the research plan of the Department of Miniinvasive endoscopic investigations and instrumental diagnostics, SI "Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine" All patients signed an informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. Y.M. Stepanov — concept of research; O.V. Simonova — design of research, performing endoscopic examinations, writing an article; I.Y. Budzak — design of research, performing clinical evaluation, writing an article.

Y.M. Stepanov¹, O.V. Simonova¹, I.Y. Budzak²

¹ SI "Institute of Gastroenterology of NAMSU", Dnipro, Ukraine

² Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Autoimmune gastritis: modern diagnostic criteria and patient management. Clinical cases

Abstract. Background. Autoimmune gastritis (AIG) is a chronic immune-mediated disease characterized by the destruction of the acid-producing gastric mucosa, which is caused by the formation of autoantibodies to parietal cells and/or intrinsic factor, leading to atrophy of the acid-producing CO, hypo-/achlorhydria in the stomach, impaired absorption of vitamin B₁₂, iron, the development of pernicious anemia, and an increased risk of neuroendocrine tumors. Diagnosis of AIG may be delayed and difficult, as gastric symptoms are mild and endoscopic and histological findings are nonspecific in the early stages. The purpose of the work is to analyze the modern scientific literature on AIG and to determine the problems of diagnosis and management of patients with AIG with different course variants using clinical cases as an example. **Materials and methods.** Two of our own clinical observations are presented. Clinical case 1: a 60-year-old woman with dyspeptic symptoms was observed for a long time with a diagnosis of atrophic gastritis, and only after 8 years, a diagnosis of AIG was established. Clinical case 2 was a 42-year-old woman with a

history of severe anemia, atrophic gastritis, and recurrent neuroendocrine (carcinoid) tumors of the stomach; only after 5 years, a diagnosis of AIH was made. A detailed analysis and discussion of clinical cases were conducted. **Conclusions.** Autoimmune gastritis is a disease that worsens the quality of life of patients and is often diagnosed late, as evidenced by the two clinical cases. The presence of anemia, dyspeptic complaints, concomitant autoimmune diseases (primarily of thyroid gland), neurological disorders requires the exclusion of AIG in a patient. Timely diagnosis of AIG is important for the prevention and effective treatment of its clinical manifestations and possible adverse consequences. Management of patients with AIG consists of more careful endoscopic and morphological observation for the timely detection of complications such as neuroendocrine tumors, precancerous changes, and gastric cancer.

Keywords: autoimmune gastritis; clinical manifestations; endoscopic diagnosis; histological diagnosis; neuroendocrine tumors; treatment

UDC 616.33/34-073.432.19

DOI: [HTTPS://DOI.ORG/10.22141/2308-2097.60.3.2026.739](https://doi.org/10.22141/2308-2097.60.3.2026.739)

N.V. Prolom, O.D. Shevchenko, O.M. Babii, O.V. Zeleniuk,
S.O. Tarabarov, I.M. Adamska, O.A. Maltseva
SI "Institute of Gastroenterology of NAMSU", Dnipro, Ukraine

Gastric subepithelial lesions as a complex clinical problem. Examples of the effectiveness of endoscopic ultrasound diagnostics

Abstract. Subepithelial lesions of the stomach include a group of diseases with different etiologies, without specific clinical symptoms, and pose a diagnostic problem due to their heterogeneous nature. As their name suggests, they arise under the mucosal layer, or from the muscularis mucosa, submucosa, or muscularis propria. Gastroduodenoscopy allows the detection of submucosal neoplasms of the gastrointestinal tract in 0.36–4 % of cases, while the stomach is the most frequent location of submucosal neoplasms (up to 60 %), so the main clinical problem is that conventional gastroscopy often does not allow determining from which layer of the wall the neoplasm originates, whether it is benign or has malignant potential, or whether surgical intervention is required. Currently, endoscopic ultrasonography (EUS) is the best tool for characterizing subepithelial lesions of the stomach and is the leading method for diagnosing submucosal tumors of the gastrointestinal tract, as it combines the capabilities of endoscopic visualization and high-frequency ultrasound. To choose further treatment tactics, it is important to determine from which layers the tumor originates, to what level it grows, and whether there is damage to regional lymph nodes. Endoscopic ultrasonography can answer these questions. The European Society of Gastrointestinal Endoscopy recommends EUS as the most informative method for diagnosing submucosal neoplasms to determine the features of subepithelial lesions of the esophagus, stomach, intestine, clarify the size, location, initial layer, echogenicity, shape and perform differential diagnosis of benign and malignant tumors (growth into adjacent layers or organs, damage to lymph nodes). The purpose of the work was to demonstrate the role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of gastric subepithelial lesions. Subepithelial (submucosal) lesions of the stomach in most cases have an asymptomatic course and are often an incidental finding during esophagogastroduodenoscopy. Endoscopic ultrasonography is the method of choice for the comprehensive assessment of subepithelial gastric neoplasms, as it allows determining the layer of origin of the tumor, its size, echogenicity, internal structure, contours, degree of vascularization and relationship to surrounding tissues. Additional use of compression elastography, contrast-enhanced endoscopic ultrasonography and EUS-guided fine-needle biopsy using modern needles significantly increases the accuracy of morphological verification and stratification of the risk of malignancy. The article presents clinical cases of patients evaluated for suspected gastric subepithelial lesions at the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". They demonstrate that the results of EUS directly influence the choice of treatment tactics. EUS confirmed the diagnosis of a gastric subepithelial lesion in both patients.

Keywords: endoscopic ultrasonography; gastrointestinal diseases; subepithelial lesions of the stomach; gastrointestinal stromal tumors; leiomyoma

© «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; 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, SI "Institute of Gastroenterology of NAMSU", Slobozhanskyi ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: prolom1978@gmail.com; phone: +380 (67) 284-11-07

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

Introduction

Subepithelial lesions of the stomach are a group of diseases with different etiology, clinical symptoms, diagnostics and treatment tactics [1]. Subepithelial lesions are often an incidental finding during endoscopy and only 3 % of patients have any symptoms associated with the presence of a submucosal tumor. Subepithelial lesions (gastrointestinal stromal tumors, leiomyomas, lipomas, etc.) are detected in 0.3–1.7 % of patients during endoscopic examination, while the stomach is the most frequent location of submucosal masses (up to 60 %), with up to 20–30 % of masses having the potential for malignancy, especially gastrointestinal stromal tumors (GIST), which emphasizes the need for timely differential diagnosis and risk stratification [2]. Standard forceps biopsy is often uninformative, since the mucosa over the mass usually remains intact, and the pathological process is localized in the submucosal or muscular layers of the stomach wall. The sensitivity and specificity of endoscopic examination in the differential diagnosis of submucosal masses are 87 and 29 %, respectively, which in turn indicates the need to use such research methods as EUS. The method combines endoscopic and ultrasound examination, which allows to obtain a clear picture of the structure of the walls of the gastrointestinal tract organs and anatomical structures, to detect and evaluate pathological neoplasms [3]. This method is the only one that visualizes the layers of the wall of the esophagus, stomach and colon.

Subepithelial lesions (SELs; previously known as submucosal tumors, SMT) are a heterogeneous group of pathological lesions located beneath the intact mucosa of the gastrointestinal tract (GIT) and are usually detected as an incidental finding during esophagogastroduodenoscopy or other imaging techniques. According to the current terminology of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), the term “subepithelial lesions” is more correct, since not all such lesions originate from the submucosa. They may arise from the mucosal lamina, submucosa, muscularis mucosae, muscularis propria, serosa, or from extra-organ compression. According to the literature, subepithelial lesions are detected in approximately 0.3–1.7 % of patients during routine upper endoscopy, and their frequency is increasing due to the widespread introduction of high-quality videoendoscopy and endoscopic ultrasonography (EUS) [5].

Despite the predominantly asymptomatic course, the clinical significance of subepithelial lesions is determined primarily by the need for timely differentiation of benign formations from tumors with the potential for malignant transformation. Most small SELs do not cause clinical manifestations and are detected incidentally, however, with increasing size, dysphagia, abdominal pain, dyspeptic phenomena, bleeding, anemia, impaired evacuation of gastric or intestinal contents may occur. In some cases, the first manifestation of the disease may be complications in the form of perforation, intussusception or acute gastrointestinal bleeding [5].

Subepithelial lesions are characterized by an extremely diverse histogenetic origin. These include mesenchymal, neurogenic, fatty, vascular, lymphatic, epithelial, embryonic and metastatic formations. Among them, the most clinically important are gastrointestinal stromal tumors (GIST), which

are the most common mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract and are characterized by varying degrees of malignant potential. In addition to GIST, subepithelial lesions include leiomyomas, schwannomas, lipomas, granular cell tumors, neurofibromas, vascular tumors, pancreatic heterotopia, duplication cysts, inflammatory fibrous polyps, and other rare formations [6].

Before the widespread use of immunohistochemical methods, most mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract were classified as leiomyomas or leiomyosarcomas depending on the degree of cellular atypia and mitotic activity. The discovery of mutations in the KIT gene and expression of the CD117 receptor radically changed the understanding of the histogenesis of these tumors and allowed us to distinguish GIST as a separate nosological form. Today, it has been established that most GISTs originate from interstitial cells of Cajal or their precursors and are characterized by activation of the KIT or PDGFRA signaling pathways. Approximately 95 % of GISTs express CD117, more than 90 % — DOG1, and about 70 % — CD34. That is why immunohistochemical examination is an obligatory component of morphological verification of this group of tumors [7]. At the same time, not all GISTs have the same biological potential. The risk of progression is determined by a complex of factors, among which the most important are the localization of the tumor, its maximum diameter, the number of mitoses per 5 mm² (or 50 high-magnification fields), the presence of tumor rupture and molecular genetic features. That is why even small tumors cannot be automatically considered benign, while individual large tumors may be characterized by a relatively favorable prognosis. This fundamentally distinguishes GIST from most other mesenchymal tumors, for which size is a less significant prognostic factor.

Benign subepithelial lesions are represented by a wide spectrum of pathology. Leiomyomas arise from smooth muscle cells of the muscularis mucosae or the muscularis propria and are most often localized in the esophagus. Morphologically, they consist of homogeneous spindle-shaped cells without pronounced atypia and are characterized by positive expression of desmin and smooth muscle actin in the absence of CD117 and DOG1 expression. Schwannomas originate from Schwann cells of the nerve plexuses and are distinguished by positive expression of the S100 protein with negative reactions to KIT. The importance of their correct diagnosis is due to the need to differentiate them from GIST, since clinical and endoscopic manifestations can be similar [7, 8].

Benign neurogenic neoplasms also include granular cell tumors, which are characterized by positive expression of S100 and neurospecific enolase and only in exceptional cases demonstrate a malignant course. Lipomas are mature adipose tissue, usually located in the submucosa of the colon and stomach, and have virtually no risk of malignancy. Heterotopia of the pancreas is a congenital developmental anomaly in which pancreatic tissue is localized outside its anatomical boundaries, most often in the antrum of the stomach or duodenum. Although malignant degeneration of such formations is extremely rare, they can cause chronic pain, inflammation, or bleeding [9].

A separate group is made up of vascular and lymphatic neoplasms, in particular hemangiomas and lymphangiomas. Despite their benign nature, they can cause chronic occult blood loss, iron deficiency anemia, or massive gastrointestinal bleeding. Immunohistochemical markers CD31, CD34, factor VIII, and D2-40 are used for their morphological verification.

Malignant or potentially malignant subepithelial lesions include high-risk GIST, leiomyosarcomas, malignant peripheral nerve sheath tumors, Kaposi's sarcoma, lymphomas, and metastatic lesions of the gastrointestinal tract. Leiomyosarcomas are characterized by high mitotic activity, cellular polymorphism, the presence of necrosis, and an infiltrative growth pattern, while Kaposi's sarcoma is characterized by vascular differentiation and is associated with human herpesvirus type 8 infection. Metastatic lesions of the gastrointestinal tract can originate from melanoma, breast cancer, lung, kidney, and other malignant tumors, often mimicking primary submucosal neoplasms [10].

In modern clinical practice, the differential diagnosis of subepithelial lesions is based on the integrated use of high-quality endoscopy, endoscopic ultrasonography, computed and magnetic resonance imaging, as well as morphological and immunohistochemical studies of biopsies. Endoscopic ultrasonography is considered the "gold standard" for the initial assessment of subepithelial neoplasms, as it allows determining the layer of origin of the tumor, its echogenicity, contours, internal structure, vascularization and the presence of signs of malignancy. Subsequent performance of EUS-guided fine-needle biopsy (EUS-FNB) ensures the receipt of a sufficient amount of tissue for histological, immunohistochemical and molecular genetic studies, which is crucial for establishing a final diagnosis and choosing the optimal treatment strategy [11].

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal neoplasms of the gastrointestinal tract and account for approximately 60–70 % of all subepithelial neoplasms of the stomach. GISTs are thought to arise from interstitial cells of Cajal or their precursors, which act as pacemakers of gastrointestinal motility. Most often, tumors are localized in the stomach (55–60 %), less often in the small intestine (25–30 %), duodenum, colon, rectum, and esophagus. The identification of GIST as a separate nosological form became possible due to the introduction of immunohistochemical and molecular genetic research methods. It is now known that most tumors are characterized by activating mutations in the KIT or PDGFRA genes, which lead to persistent activation of receptor tyrosine kinases and uncontrolled proliferation of tumor cells. Approximately 75–80 % of GISTs contain KIT mutations, 5–10 % contain PDGFRA mutations, while SDH-deficient, NF1-associated, and other rare molecular subtypes are much less common. It is these molecular features that determine the biological behavior of the tumor and its sensitivity to targeted therapy [7, 12].

Macroscopically, GISTs usually appear as well-demarcated, but not encapsulated, gray-white nodules. Large tumors may contain areas of hemorrhage, cystic degeneration, necrosis, or calcification. However, none of these features is an absolute criterion for malignancy, as similar changes can also be observed in tumors with a low risk of progression.

Histologically, three main morphological variants of GIST are distinguished: spindle cell (approximately 70 %), epithelioid (20 %), and mixed (10 %). Immunohistochemical examination is an obligatory stage of morphological verification. The most sensitive and specific markers are KIT (CD117) and DOG1, the expression of which is determined in approximately 95 and more than 95 % of cases, respectively. Additionally, about 70 % of tumors express CD34, while desmin and S100 protein are usually negative, allowing for differential diagnosis with leiomyomas and schwannomas. In difficult diagnostic cases, determination of Ki-67, SDHB, succinate dehydrogenase, and molecular genetic testing for KIT and PDGFRA mutations are used [7, 13].

Today, all GISTs are considered as tumors with potentially malignant biological behavior. The risk of progression is assessed not according to the principle of "benign-malignant", but according to modern prognostic models that take into account the localization of the tumor, its maximum size, mitotic activity (number of mitoses per 5 mm²), as well as the presence of intraoperative tumor rupture. Additional unfavorable prognostic factors are a high Ki-67 proliferation index, pronounced cellular atypia, necrosis and hemorrhage. Metastasis of GIST occurs mainly by hematogenous route to the liver or by peritoneal dissemination, while involvement of regional lymph nodes is rare [14].

EUS plays a key role in the primary diagnosis of subepithelial neoplasms, which, according to ESGE recommendations, is the method of choice for the evaluation of subepithelial formations of the upper gastrointestinal tract. Unlike standard endoscopy, EUS allows to determine the layer of origin of the neoplasm, its exact dimensions, echogenicity, internal structure, character of contours, relationship with adjacent structures and regional lymph nodes. Most GISTs during EUS are visualized as hypoechoic, relatively homogeneous formations originating from the fourth echographic layer (muscularis propria), less often from the second layer (muscularis mucosae). As the tumor size increases, the echo-structure becomes heterogeneous due to hemorrhages, cystic degeneration or necrosis [15, 16].

Endosonographic signs of increased risk of malignant potential include tumor size of more than 20–30 mm, uneven or fuzzy contours, heterogeneous internal structure, the presence of cystic cavities, echogenic inclusions or calcifications, ulceration of the mucosa, enlarged regional lymph nodes and pathological vascularization, which is determined during contrast-enhanced endoscopic ultrasonography (contrast-enhanced EUS).

To establish the exact layer of origin of the neoplasm, it is necessary to understand how these layers look during EUS. The unchanged wall of the esophagus, stomach, duodenum looks like a five-layer structure with a thickness of 3–4 and 4–5 mm, respectively. The layers of the stomach wall consist of echo layers: hyperechoic — superficial mucosal layer, hypoechoic — deep mucosa, hyperechoic — submucosa, hypoechoic — muscularis propria, hyperechoic — serosa. On the screen, this appears as alternating light and dark circles. For better understanding, examples of typical EUS signs of gastric submucosal masses will be given below (Fig. 1A-C).

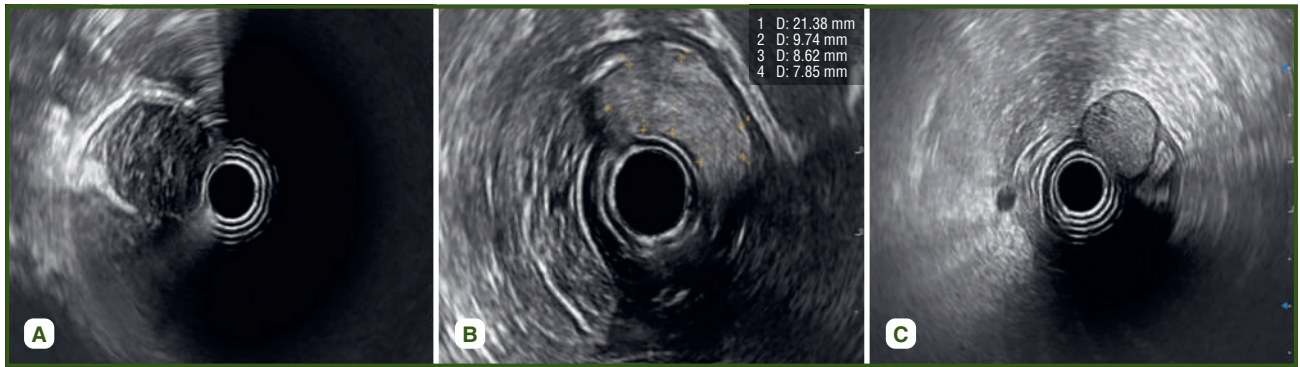


Figure 1 — Echo-photo: A — EUS signs of GIST: 4th layer, hypoechoic, uneven contours, possible cystic areas; B — EUS signs of lipoma: 3rd layer, hyperechoic structure, clear boundaries; C — EUS signs of leiomyoma: 2nd or 4th layer, homogeneous hypoechoicity, smooth contours

One of the key advantages of endoscopic ultrasonography is the ability to perform targeted tissue sampling for morphological examination using EUS-guided fine-needle biopsy (EUS-FNB). Obtaining a complete histological material allows not only routine histological examination, but also immunohistochemical and, if necessary, molecular genetic analysis, which is of fundamental importance in the differential diagnosis of subepithelial neoplasms, primarily gastrointestinal stromal tumors (GIST) [17]. The modern development of EUS-FNB technologies is associated with the introduction of new generation biopsy needles, in particular Franseen and Fork-tip, the design of which ensures the acquisition of a larger volume of tissue while preserving its histoarchitectonics. The Franseen needle has three symmetrical cutting surfaces that contribute to effective tissue capture, the formation of complete tissue columns and the obtaining of high-quality material for histological and immunohistochemical studies. The Fork-tip needle is equipped with two opposing cutting ends that facilitate penetration into dense fibrous tissues, reduce fragmentation of the biopsy and increase the likelihood of obtaining a representative sample.

After a comprehensive assessment of the endoscopic picture, endosonographic characteristics and morphological verification, further treatment tactics are determined. According to current ESGE recommendations, dynamic endoscopic observation may be recommended for patients with small asymptomatic subepithelial masses without signs of malignant potential. On the other hand, symptomatic neoplasms, histologically confirmed GIST, as well as masses with a high risk of malignancy require active treatment [1]. Endoscopic removal (ESD, EFTR, STER) may be considered for individual small subepithelial masses, provided that they are technically accessible and have a low risk of lymphogenous spread. Surgical treatment remains the method of choice for GIST with a high risk of progression, tumors of significant size, neoplasms with signs of invasive growth or high-risk endosonographic characteristics. The latter include tumor enlargement during follow-up, irregular or indistinct contours, heterogeneous echostructure, cystic cavities, areas of necrosis or hemorrhage, calcifications, abnormal vascularization, and enlarged regional lymph nodes. For small localized gastric GISTs, laparoscopic resection is considered a safe and less invasive alternative to open surgery [19, 20].

Thus, EUS combined with EUS-FNB is a defining stage of the modern algorithm for the management of patients with subepithelial neoplasms, as it provides risk stratification, morphological verification and a reasoned choice between dynamic observation, endoscopic or surgical treatment. In recent years, the capabilities of endoscopic ultrasonography have significantly expanded due to the introduction of functional technologies, in particular compression elastography, contrast-enhanced endoscopic ultrasonography (contrast-enhanced EUS, CE-EUS) and artificial intelligence systems (AI-assisted EUS) [21].

Endosonographic elastography is based on the assessment of the mechanical properties of tissues and allows to determine their stiffness in real time. It is known that malignant neoplasms are characterized by significantly greater stiffness compared to benign formations. With compression elastography, hard tissues are visualized mainly in blue-green colors, while soft structures have a yellow-red color. The method allows to increase the accuracy of differential diagnosis of GIST, leiomyomas and other subepithelial neoplasms, to assess the internal heterogeneity of the tumor, to determine the most informative area for biopsy and to reduce the number of unrepresentative punctures. According to modern meta-analyses, EUS-elastography is characterized by high sensitivity in the detection of malignant subepithelial neoplasms and can be used as an important additional tool for risk stratification [22, 23].

Contrast-enhanced endoscopic ultrasonography (CE-EUS) provides an assessment of the microcirculation and vascularity of the tumor after intravenous administration of an ultrasound contrast agent. The method allows to detect pathological neoangiogenesis, determine areas of necrosis, assess tumor perfusion and differentiate benign and malignant neoplasms. High-risk GIST is characterized by hypervascularization, heterogeneous accumulation of contrast and the presence of non-perfused areas corresponding to necrotic changes. According to the results of modern systematic reviews, the use of CE-EUS significantly increases the accuracy of predicting the malignant potential of subepithelial formations and is a promising method for personalizing treatment tactics.

One of the most dynamic areas of development of modern endosonography is the integration of artificial intelligence algorithms and deep machine learning. AI-assisted

EUS allows for automated analysis of ultrasound characteristics of neoplasms, assessment of shape, contours, echogenicity, internal structure and vascularization features, as well as differential diagnosis between GIST, leiomyomas and other mesenchymal tumors. The use of artificial intelligence algorithms contributes to the standardization of EUS image interpretation, reduces operator-dependence of the method, increases the reproducibility of results and can be especially useful for supporting clinical decisions in less experienced endoscopists. According to systematic reviews and meta-analyses of recent years, the use of AI significantly increases the sensitivity and specificity of EUS diagnostics of subepithelial neoplasms and is one of the most promising areas of development of endoscopic ultrasonography [24, 25].

To demonstrate the value of endoscopic examination in the diagnosis of colon neoplasms, clinical cases from our own practice are presented. All studies were conducted after obtaining informed consent from the patients.

Clinical case No. 1

EUS study in the conditions of the State Institution “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, patient X., 62 years old.

On September 10, 2024, she consulted the outpatient department of the State Institution “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” with a preliminary diagnosis: chronic gastritis in the acute stage, Hr–, submucosal formation of the stomach. During the clinical examination, the patient’s general condition was satisfactory, laboratory parameters (complete blood count, biochemical parameters) did not have clinically significant deviations. Primary esophago-gastroduodenoscopy (September 1, 2024) revealed signs of antral gastropathy and a subepithelial formation along the greater curvature of the stomach body. Transabdominal ultrasound examination of the abdominal organs (September 1, 2024) confirmed the presence of a volumetric formation in the projection of the body of the stomach, and also revealed concomitant diffuse changes in the pancreas in the type of chronic pancreatitis and stagnant phenomena in the gallbladder.

According to the multispiral computed tomography (September 5, 2024) of the abdominal cavity, a solid formation was determined on the border of the cardiac department and the body of the stomach measuring $3.5 \times 2.8 \times 3.5$ cm, which exophytically spread beyond the

stomach wall towards the diaphragm. The tumor was characterized by moderate accumulation of contrast medium (from +25 to +70 HU), without signs of enlargement of regional lymph nodes.

EUS study of the stomach from September 10, 2026 — SonoScape UR-500 system. Esophagus, duodenum — without features. In the stomach — a moderate amount of clear fluid. The gastric mucosa is folded, elastic, pink in the upper parts, in the antrum is shallowly spotted, with fields of moderate atrophy. In the upper third of the body of the stomach along the greater curvature, a dense formation up to 35–40 mm in size, practically immobile, is determined. Endosonographic examination allowed for a detailed characterization of the neoplasm. A hypoechoic formation measuring 21.9×29.2 mm was determined, which originated from the fourth echographic layer (muscularis propria) and had a predominantly extraluminal growth direction. The tumor was characterized by a heterogeneous internal structure with isolated hyperechoic inclusions, uneven, indistinct contours and extended beyond the gastric wall. Color Doppler mapping revealed moderately pronounced intratumoral vascularization. Additionally, compression elastography was performed, during which a blue-green color pattern prevailed, indicating high tissue stiffness and corresponding to the signs of a potentially malignant mesenchymal neoplasm.

The complex of endosonographic features — origin from the muscularis propria, hypoechogenicity, structural heterogeneity, irregular contours, extraorgan component of growth, internal vascularization, and high tissue stiffness according to elastography — allowed the suspicion of high-risk gastrointestinal stromal tumor (GIST) and recommended surgical treatment (Fig. 2).

After conducting an endoscopic ultrasound (EUS) to determine the size of the tumor (in this case, GIST — originating from the muscle layer), laparoscopy was performed to remove the submucosal mass of the stomach.

Histological and immunohistochemical examination of the surgical material (September 20, 2024) confirmed the diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST). The tumor had an epithelioid structure, dimensions 2.5×3.0 cm, and the level of mitotic activity corresponded to the II prognostic risk group.

Thus, the presented clinical case demonstrates the crucial importance of endoscopic ultrasonography in the management of patients with gastric subepithelial neoplasms. It was EUS that allowed us to determine the layer of origin of the

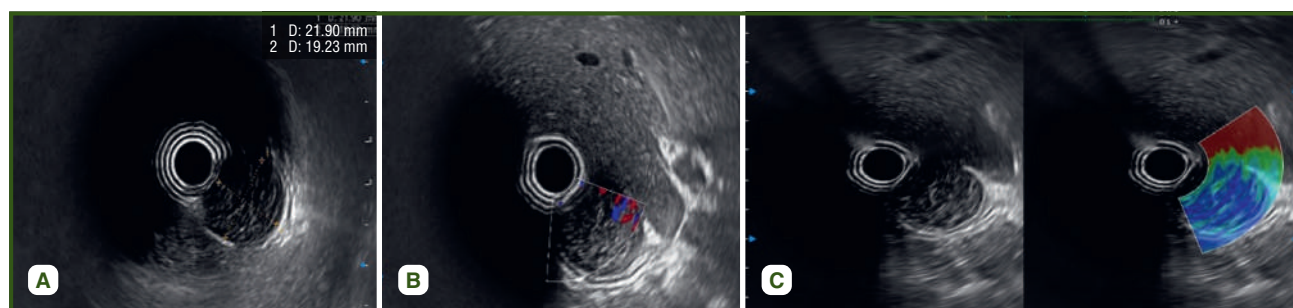


Figure 2 — Echo-photo of patient X., 62 years old: A — gastric mass; B — color Doppler mapping of gastric mass; C — elastography of gastric mass

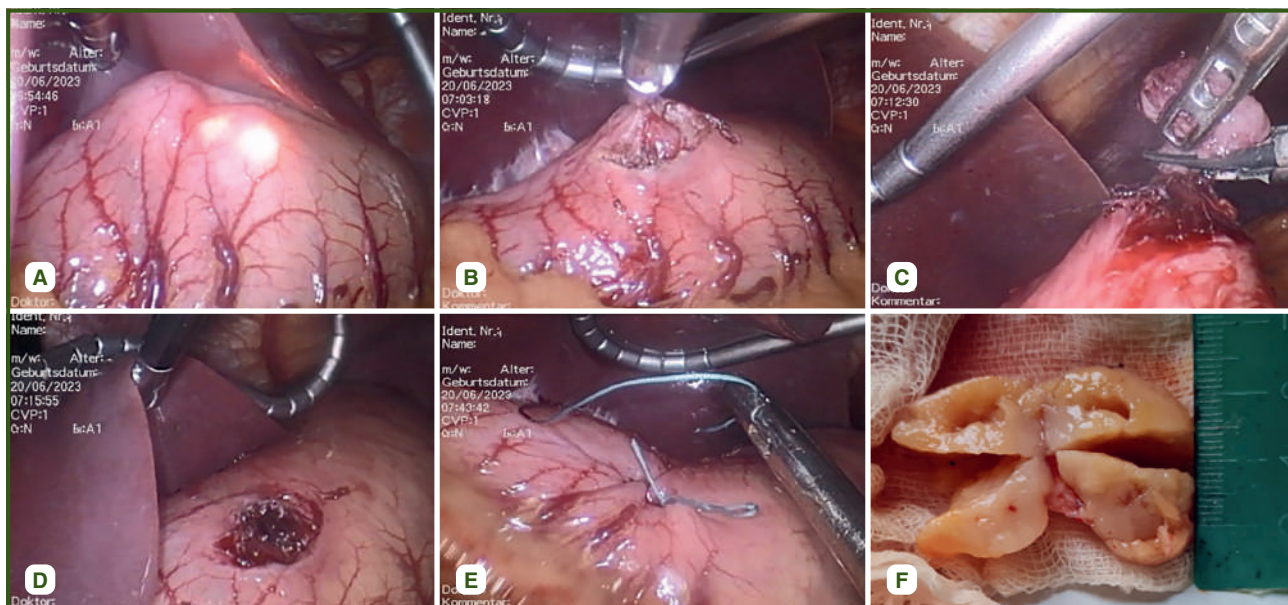


Figure 3 — Main stages of laparoscopic removal of gastrointestinal stromal tumor with endoscopic navigation: A — tumor detection; B, C — tumor removal; D, E — gastric suturing after tumor removal; F — macroscopic appearance of the tumor

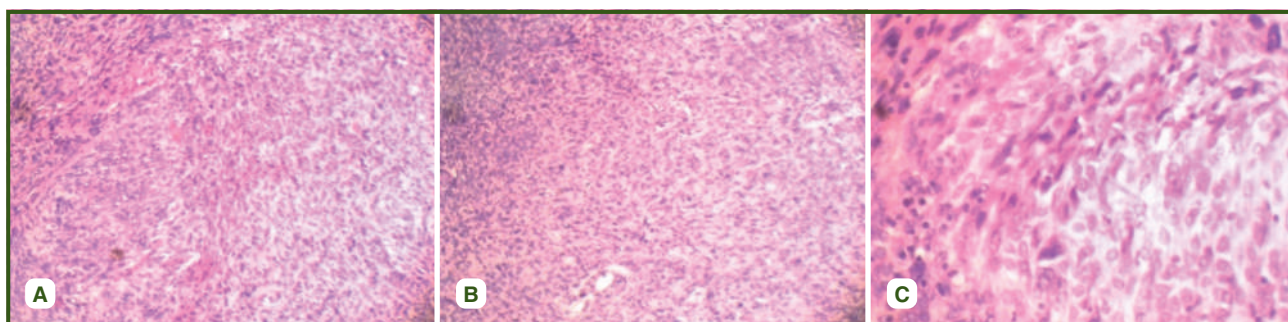


Figure 4 — Epithelioid GIST of the stomach: A, B — hematoxylin/eosin stain, $\times 100$; C — $\times 400$, with a large number of small tumor cells with a pronounced nucleus and almost absent cytoplasm, organized in dense clusters

tumor, assess its echostructure, vascularization, tissue stiffness and growth pattern, which made it possible to correctly stratify the risk, justify the need for surgical treatment and ensure full morphological verification of the diagnosis after surgery.

Clinical case No. 2

In the State Institution “Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” an endoscopic ultrasonographic examination of patient G., 41 years old, who applied on September 1, 2025, to the consultative polyclinic with complaints of periodic discomfort in the epigastric region on an empty stomach and heartburn. At the place of residence, after performing esophagogastroduodenoscopy, a preliminary diagnosis was established: subepithelial neoplasm of the antrum of the stomach, GIST?

During the clinical examination, the patient’s general condition was satisfactory. Laboratory parameters did not exceed the reference values. According to the data of the transabdominal ultrasound examination of the abdominal cavity organs from May 20, 2025, only concomitant

diffuse liver changes of the type of steatohepatitis, signs of chronic cholecystitis and chronic pancreatitis were determined.

Multispiral computed tomography of the abdominal cavity with intravenous contrast from June 6, 2025, revealed a rounded subepithelial formation of the antrum of the stomach with a diameter of up to 14 mm with clear even contours. No signs of invasive growth, regional lymphadenopathy or free fluid in the abdominal cavity were detected. At the same time, computed tomography did not allow to reliably establish the histogenesis of the tumor, in connection with which the patient was referred for endoscopic ultrasonography.

The study was performed on the SonoScape UR-500 endoscopic ultrasound system (from September 5, 2025). During endoscopic examination, the gastric mucosa was elastic, in the upper sections without pathological changes. In the antrum, a subepithelial formation up to 14 mm in size, dense-elastic consistency, moderately mobile, with preserved mucous membrane was determined along the greater curvature. Endosonographic examination allowed for a detailed characterization of the neoplasm. A hyperechoic heterogeneous formation measuring 12.7×9.8 mm with clear, even

contours was visualized, which originated from the submucosal layer of the gastric wall. During color Doppler mapping, only moderate peripheral blood flow was determined without signs of pathological internal vascularization. Compression elastography showed a predominant green-blue color pattern, consistent with moderate tissue stiffness without characteristic signs of high malignant potential. Endoscopic examination also revealed antral gastropathy with moderate mucosal atrophy (Kimura-Takemoto C1). The combination of endosonographic features — small tumor size, submucosal origin, clear, even contours, absence of invasive growth, pathological vascularization, and marked tissue stiffness — was most consistent with gastric leiomyoma.

Given the results of a comprehensive examination, the patient was recommended to undergo endoscopic removal of the neoplasm. Endoscopic resection of the subepithelial formation was performed, which had both therapeutic and diagnostic significance (Fig. 5). The obtained surgical material was sent for histological and immunohistochemical examination for final morphological verification. In the case of detection of tumor cells at the edges of the resection, the results of the examination could be used to determine the need for further treatment or dynamic observation.

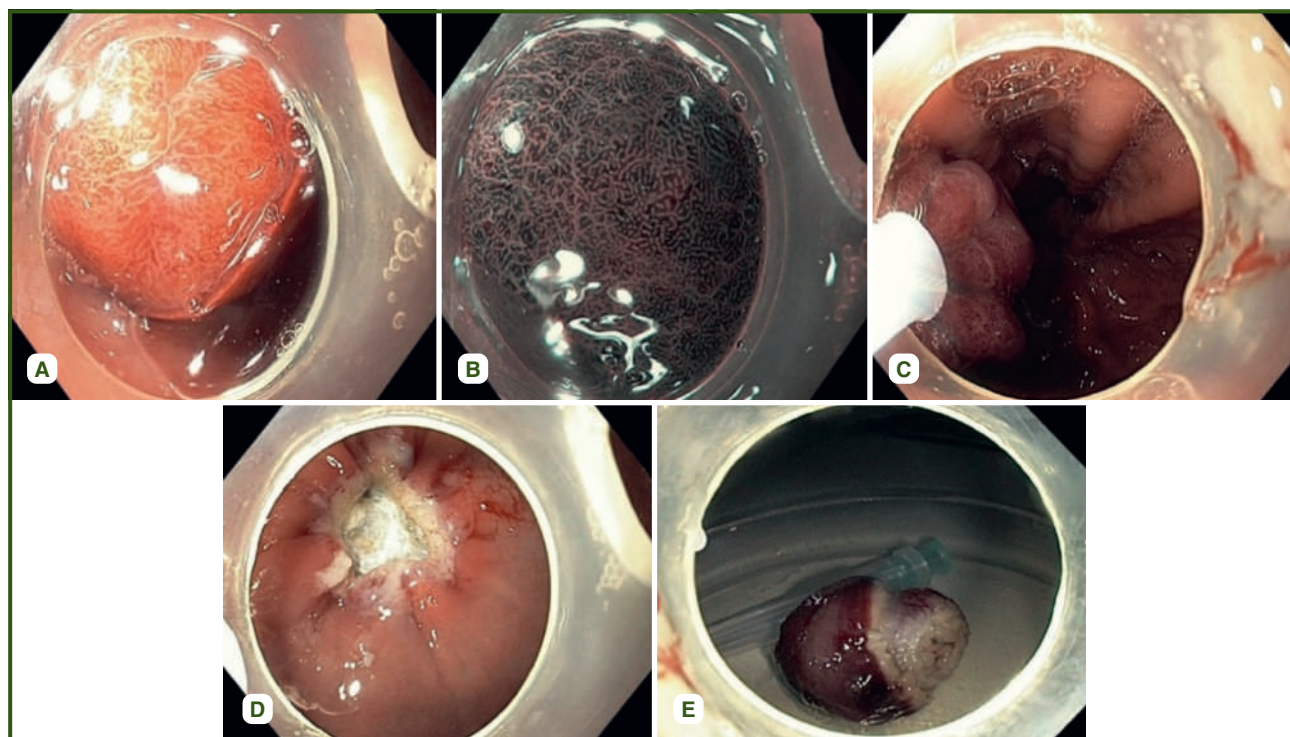
The presented clinical case demonstrates the high clinical value of endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of small subepithelial neoplasms. Unlike computed tomography, which only confirmed the presence of a volumetric formation, it was EUS that allowed us to determine the layer of origin of the tumor, its echographic characteristics, vascularization features, and mechanical properties of the tissue. This became the basis for choosing an organ-preserving endoscopic treatment tactic instead of a more traumatic surgical intervention.

Discussion

The presented clinical cases confirm that endoscopic ultrasonography (EUS) is the most informative method for the assessment of subepithelial neoplasms of the stomach, as it allows not only to visualize the formation, but also to determine its layer of origin, echogenicity, internal structure, growth pattern, vascularization and signs of potential malignancy [26]. Unlike standard esophagogastroduodenoscopy and computed tomography, which mostly confirm only the presence of a volumetric formation, it is EUS that provides a comprehensive characterization of the neoplasm and is the basis for further treatment tactics. According to the recommendations of ESGE (2022), EUS is currently considered a first-line method for the examination of subepithelial neoplasms of the upper gastrointestinal tract (Deprez P.H. et al., 2022) [5].

In the first clinical case, a complex of endosonographic features, including the origin of the tumor from the muscularis propria, heterogeneous hypoechoic structure, irregular contours, extraorgan growth, internal vascularization and high tissue stiffness on elastography, allowed to suspect a high-risk gastrointestinal stromal tumor. The final diagnosis was confirmed by histological and immunohistochemical studies after laparoscopic removal of the neoplasm. In contrast, in the second case, EUS revealed features characteristic of a benign subepithelial formation, which became the basis for the choice of minimally invasive endoscopic treatment. Thus, the presented clinical observations demonstrate the crucial role of EUS in differential diagnosis and personalized choice of treatment tactics [2].

According to A. Facciorusso et al., 2023; D.T.H. de Moura et al., 2023 an important stage of the modern diagnostic algorithm is the performance of EUS-guided fine nee-



**Figure 5 — Staged endoscopic removal of a subepithelial neoplasm of the antrum of the stomach:
A, B — tumor detection; C, D — tumor removal; E — macroscopic appearance of the tumor**

dle biopsy (EUS-FNB). According to the recommendations of ESGE and the results of modern meta-analyses, the use of new generation biopsy needles (Franseen and Fork-tip) ensures the receipt of complete tissue columns suitable for histological, immunohistochemical and molecular studies, and the diagnostic accuracy of the method exceeds 90 %. In addition, modern FNB needles require fewer punctures and demonstrate high efficiency even without rapid cytological evaluation of the material (ROSE), which significantly expands the possibilities of their clinical application [27]. In recent years, functional EUS techniques have undergone significant development. Compression elastography allows for the assessment of tissue stiffness and increases the accuracy of differential diagnosis of benign and malignant subepithelial neoplasms. Contrast-enhanced EUS (CE-EUS) provides assessment of tumor microvascularization, allows detection of areas of neoangiogenesis and necrosis, and is a promising method for GIST risk stratification. At the same time, the integration of artificial intelligence algorithms into EUS diagnostics demonstrates high sensitivity and specificity in the automatic recognition of GIST, leiomyomas, and other subepithelial neoplasms, which can significantly reduce the operator-dependence of the method and standardize the interpretation of results (Gao Y. et al., 2024; Kim G.H., 2024) [28].

Thus, the results of the study are fully consistent with modern international recommendations and indicate that the combination of high-quality EUS, EUS-FNB, elastography, contrast-enhanced EUS and the latest digital technologies is the most promising direction for improving the diagnosis of subepithelial lesions of the stomach. The integrated use of these methods allows to increase the accuracy of morphological verification, timely detect tumors with high malignant potential, avoid unjustified surgical interventions and choose the optimal individualized treatment tactics.

Conclusions

Subepithelial (submucosal) lesions of the stomach in most cases have an asymptomatic course and are often an incidental finding during esophagogastroduodenoscopy. Due to the diversity of their histological structure and different malignant potential, timely and accurate differential diagnosis is crucial for choosing the optimal treatment tactics.

Endoscopic ultrasonography is the method of choice for the comprehensive assessment of subepithelial gastric neoplasms, as it allows determining the layer of origin of the tumor, its size, echogenicity, internal structure, contours, degree of vascularization and relationship to surrounding tissues. Additional use of compression elastography, contrast-enhanced endoscopic ultrasonography and EUS-guided fine-needle biopsy using modern FNB needles significantly increases the accuracy of morphological verification and stratification of the risk of malignancy.

The presented clinical cases demonstrate that the results of EUS directly influence the choice of treatment tactics. In the presence of signs of high-risk malignancy or gastrointestinal stromal tumor, EUS allows to justify the need for surgical treatment, while in the case of benign subepithelial formations of small sizes, the method promotes the choice of minimally invasive endoscopic intervention or dynamic

observation. This provides an individualized approach to patient management and allows to avoid unjustified surgical interventions.

Further development of endoscopic ultrasonography technologies, in particular the introduction of artificial intelligence, contrast-enhanced techniques, and modern systems for obtaining histological material, opens up new prospects for increasing the accuracy of early diagnosis, predicting the biological behavior of subepithelial lesions, and personalizing patient treatment.

References

1. Varanese M, Spadaccini M, Facciorusso A, et al. Endoscopic Ultrasound and Gastric Sub-Epithelial Lesions: Ultrasonographic Features, Tissue Acquisition Strategies, and Therapeutic Management. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(10):1695. doi: 10.3390/medicina60101695.
2. Stepanov YM, Prolom NV, Konenko IS, et al. Endoscopic ultrasound sonography in the diagnosis of pathology of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. 2021;3(55):62-68. doi: 10.22141/2308-2097.55.3.2021.241590.
3. Dietrich CF, Burmeister S, Hollerbach S, et al. Do we need elastography for EUS? *Endosc Ultrasound*. 2020;9(5):284-290. doi: 10.4103/eus.eus_25_20.
4. Iglesias-Garcia J, Lariño-Noia J, de la Iglesia-García D et al. Endoscopic ultrasonography: Enhancing diagnostic accuracy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022;60–61:101808. doi: 10.1016/j.bpg.2022.101808.
5. Deprez PH, Moons LMG, O'Toole D, Gincul R, Seicean A, Pimentel-Nunes P. Endoscopic management of subepithelial lesions including neuroendocrine neoplasms: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2022;54:412-429. doi: 10.1055/a-1751-5742.
6. Pallio S, Crinò SF, Maida M, et al. Endoscopic Ultrasound Advanced Techniques for Diagnosis of Gastrointestinal Stromal Tumours. *Cancers*. 2023;15:1285. doi: 10.3390/cancers15041285.
7. Gheorghe G, Bacalbasa N, Ceobanu G, et al. Gastrointestinal Stromal Tumors. A Mini Review. *J Pers Med*. 2021;11:694. doi: 10.3390/jpm11080694.
8. Zhong Z, Xu Y, Liu J, et al. Clinicopathological study of gastric schwannoma and review of related literature. *BMC Surg*. 2022;22:159. doi: 10.1186/s12893-022-01613-z.
9. Fang JM, Li J, Shi J. An update on the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2022;28:1009-1023. doi: 10.3748/wjg.v28.i10.1009.
10. Jacobson BC, Bhatt A, Greer KB, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Gastrointestinal Subepithelial Lesions. *Am J Gastroenterol*. 2023;118:46-58. doi: 10.14309/ajg.0000000000002100.
11. Gilani SM, Muniraj T, Aslanian HR, Cai G. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology diagnosis of upper gastrointestinal tract mesenchymal tumors: Impact of rapid onsite evaluation and correlation with histopathological follow-up. *Diagn Cytopathol*. 2021;49:203-210. doi: 10.1002/dc.24631.
12. Sadeghi A, Zali MR, Norooz MT, Pishgahi M, Moghadam PK. Management of gastrointestinal subepithelial lesions: An answer to the conflicting opinions. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2023;16:378-385. doi: 10.22037/ghfbb.v16i4.2690.
13. Mangiavillano B, Crinò SF, Facciorusso A, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle biopsy with or without macroscopic on-

site evaluation: A randomized controlled noninferiority trial. *Endoscopy*. 2023;55:129-137. doi: 10.1055/a-1915-5263.

14. Wu J, Zhuang M, Zhou Y, Zhan X, Xie W. The value of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in differential diagnosis and evaluation of malignant risk of gastrointestinal stromal tumors (< 50 mm). *Scand J Gastroenterol*. 2022;58:542-548. doi: 10.1080/00365521.2022.2144437.

15. Minoda Y, Ihara E, Fujimori N, et al. Efficacy of ultrasound endoscopy with artificial intelligence for the differential diagnosis of non-gastric gastrointestinal stromal tumors. *Sci Rep*. 2022;12:16640. doi: 10.1038/s41598-022-20863-8.

16. Zhang B, Zhu F, Li P, Zhu J. Artificial intelligence-assisted endoscopic ultrasound in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A meta-analysis. *Surg Endosc*. 2023;37:1649-1657. doi: 10.1007/s00464-022-09597-w.

17. Verloop CA, Gos JAC, Bruno MJ, Quispel R, Van Driel LMJW, Hol L. Diagnostic yield of endoscopic and EUS-guided biopsy techniques in subepithelial lesions of the upper GI tract: A systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2024;99:895-911.e13. doi: 10.1016/j.gie.2024.02.003.

18. Van Riet PA, Erler NS, Bruno MJ, Cahen DL. Comparison of fine-needle aspiration and fine-needle biopsy devices for endoscopic ultrasound-guided sampling of solid lesions: A systemic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2021;53:411-423. doi: 10.1055/a-1206-5552.

19. Cheema HI, Tharian B, Inamdar S, Garcia-Saenz-de-Sicilia M, Cengiz C. Recent advances in endoscopic management of gastric neoplasms. *World J Gastrointest Endosc*. 2023;15:319-337. doi: 10.4253/wjge.v15.i5.319.

20. Giri S, Afzalpurkar S, Angadi S, Sundaram S. Mucosal incision-assisted biopsy versus endoscopic ultrasound-assisted tissue acquisition for subepithelial lesions: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endosc*. 2022;55:615-625. doi: 10.5946/ce.2022.133.

21. Minoda Y, Ihara E, Komori K, et al. Efficacy of endoscopic ultrasound with artificial intelligence for the diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Gastroenterol*. 2020;55:1119-1126. doi: 10.1007/s00535-020-01725-4.

22. Yamashita Y, Kitano M. Role of contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography (EUS) and EUS elastography in pancreatic lesions. *Clin Endosc*. 2024;57:164-174. doi: 10.5946/ce.2023.074.

23. Facciorusso A, Crinò SF, Fugazza A, et al. Comparative diagnostic yield of different endoscopic techniques for tissue sampling of upper gastrointestinal subepithelial lesions: A network meta-analysis. *Endoscopy*. 2024;56:31-40. doi: 10.1055/a-2156-0063.

24. Sekine M, Asano T, Mashima H. The Diagnosis of Small Gastrointestinal Subepithelial Lesions by Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration and Biopsy. *Diagnostics*. 2022;12:810. doi: 10.3390/diagnostics12040810.

25. Masanari S, Takaya M, Junichi F, et al. Utility of endoscopic ultrasonography-guided fine-needle biopsy (EUS-FNB) for diagnosing small subepithelial lesions (< 20 mm). *J Ultrasound*. 2022;25:35-40. doi: 10.1007/s40477-020-00548-6.

26. Hikichi T, Hashimoto M, Yanagita T, Kato T, Nakamura J. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for gastrointestinal subepithelial lesions. *J Med Ultrason*. 2024;51:195-207. doi: 10.1007/s10396-023-01342-7.

27. Manthopoulou E, Ramai D, Ioannou A, et al. Endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition beyond the pancreas. *Ann Gastroenterol*. 2023;36(3):257-266. doi: 10.20524/aog.2023.0797.

28. Kunanon S, Kotruchin P, Chatranukulchai P, et al. 2024 Thai guidelines on the treatment of hypertension. *Asian Biomed (Res Rev News)*. 2025;19(6):316-357. doi: 10.2478/abm-2025-0034.

Received 07.06.2026

Revised 11.07.2026

Accepted 15.07.2026 ■

Information about authors

N.V. Prolom, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of Mini-Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, SI "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.D. Shevchenko, Junior Research Associate, Department of Mini-Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, SI "Institute of Gastroenterology of NAMSU", Dnipro, Ukraine, e-mail: 240999sada@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-1269-1186>

O.M. Babii, MD, DSc, PhD, Chief Researcher, Head of the Department of Surgery of Digestive Organs, SI "Institute of Gastroenterology of NAMSU", Dnipro, Ukraine, e-mail: Aleksandr_babiy@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0001-7482-684X>

O.V. Zeleniuk, PhD of Medical Sciences, Chief of Clinical Department of Digestive Surgery, SI "Institute of Gastroenterology of NAMSU", Dnipro, Ukraine; e-mail: zeleniuk.a.v@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3703-7064>

S.O. Tarabarov, PhD in Medicine, Senior Researcher, Department of Mini-Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, SI "Institute of Gastroenterology of NAMSU", Dnipro, Ukraine; e-mail: mozya@ua.fm; <https://orcid.org/0000-0002-5298-5433>

I.M. Adamska, Doctor, Department of Mini-Invasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, SI "Institute of Gastroenterology of NAMSU", Dnipro, Ukraine; e-mail: irina.doc53@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5170-1411>

O.A. Maltseva, Junior Researcher, Pathologist of the Pathomorphology Laboratory, SI "Institute of Gastroenterology of NAMSU", Dnipro, Ukraine, e-mail: patologdnep@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5439-5843>

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

Information about funding. The work is carried out in accordance with the scientific research plan of the Department of Digestive Surgery of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". All patients signed an informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. Prolom N.V. — concept of the study; Shevchenko O.D. — design of the study, preparation of the article; Babii O.M., Zeleniuk O.V., Tarabarov S.O., Adamska I.M., Maltseva O.A. — implementation of studies and surgical interventions.

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

Підслизові утворення шлунка як складна клінічна проблема. Приклади ефективності ендоскопічної ультразвукової діагностики

Резюме. Підслизові новоутворення шлунка включають в себе групу захворювань із різною етіологією, без певної клінічної симптоматики, становлять діагностичну проблему через їх

гетерогенну природу. Як впливає з назви, вони виникають під шаром слизової оболонки, або з м'язової слизової оболонки, підслизової оболонки, або власної м'язової оболонки.

Гастродуоденоскопія дозволяє виявити підслизові утворення шлунково-кишкового тракту в 0,36–4 % випадків, тоді як шлунок є найбільш частим місцем локалізації підслизових утворень (до 60 %). Тож основна клінічна проблема полягає в тому, що звичайна гастроскопія часто не дозволяє визначити, з якого шару стінки походить утворення, чи воно є доброякісним або має злоякісний потенціал, чи потрібне оперативне втручання. Сьогодні ендоскопічна ультрасонографія (ЕУС) є найкращим інструментом для характеристики субепітеліальних уражень шлунка та провідним методом діагностики підслизових утворень шлунково-кишкового тракту, оскільки поєднує можливості ендоскопічної візуалізації та високочастотного ультразвукового дослідження. Для вибору подальшої тактики лікування важливо визначити, з яких шарів походить новоутворення, у який рівень проростає та чи уражені регіонарні лімфатичні вузли. Дати відповіді на ці питання може саме ендоскопічна ультрасонографія. Європейське товариство шлунково-кишкової ендоскопії (ESGE) рекомендує ЕУС як найбільш інформативний метод діагностики підслизових новоутворень для визначення особливостей субепітеліальних уражень стравоходу, шлунка, кишечника, уточнення розмірів, розташування, вихідного шару, ехогенності, форми й диференціації доброякісних та злоякісних новоутворень (проростання в сусідні шари або органи, ураження лімфатичних

вузлів). Метою роботи було показати роль ендоскопічного ультразвукового дослідження в діагностиці підслизових утворень шлунка. Субепітеліальні (підслизові) новоутворення шлунка в більшості випадків мають безсимптомний перебіг і часто є випадковою знахідкою під час езофагогастродуоденоскопії. Ендоскопічна ультрасонографія є методом вибору для комплексної оцінки субепітеліальних новоутворень шлунка, оскільки дозволяє визначити шар походження пухлини, її розміри, ехогенність, внутрішню структуру, характер контурів, ступінь васкуляризації та взаємовідношення із навколишніми тканинами. Додаткове використання компресійної еластографії, підсиленої контрастом ендоскопічної ультрасонографії та ЕУС-керованої тонкоіголкової біопсії із застосуванням сучасних голок значно підвищує точність морфологічної верифікації та стратифікації ризику злоякісності. У статті наведено випадки обстеження пацієнтів із підозрою на підслизове новоутворення шлунка в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», які демонструють, що результати ЕУС безпосередньо впливають на вибір лікувальної тактики. За допомогою ЕУС в обох пацієнтів було підтверджено діагноз підслизового утворення шлунка.

Ключові слова: ендосонаографія; захворювання шлунково-кишкового тракту; субепітеліальні ураження шлунка; гастроінтестинальні стромальні пухлини; лейоміома

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/10.22141/2308-2097.60.3.2026.740>

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

Epigenetic antifibrotic effect of expression of long non-coding RNAs GAS5, MEG8, FLRL2 on the development of fibrosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: systematic review

Abstract. Background. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) — and its progressive inflammatory stage, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) — has emerged as one of the most frequent causes of liver fibrosis. In the context of MASLD, fibrogenesis is governed by a highly complex interplay of intracellular signaling pathways that are epigenetically modulated by long non-coding RNAs (lncRNAs). The purpose was to systematically evaluate the epigenetic impact of reduced expression of antifibrotic lncRNAs (GAS5, MEG8, FLRL2) on the development and progression of liver fibrosis in MASLD/MASH, with emphasis on key profibrotic signalling pathways ((PI3K/Akt, Wnt/β-catenin, Notch, Arntl/Sirt1) and therapeutic perspectives.

Materials and methods. This systematic review 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 antifibrotic lncRNAs and their association with increased fibrosis or hepatic stellate cell 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). **Results.** Of 106 identified reports, 42 addressed lncRNAs (GAS5, MEG8, FLRL2) expression as potential biomarkers; ultimately, 8 studies met strict inclusion criteria. Reduced expression of GAS5, MEG8, FLRL2 was consistently associated with hepatic stellate cell activation, epithelial-mesenchymal transition, and activation of the main profibrotic pathways, leading to increased α-SMA and COL1A1 expression. **Conclusions.** GAS5, MEG8, FLRL2 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 (PI3K/Akt, Wnt/β-catenin, Notch, Arntl/Sirt1).

Keywords: liver fibrosis; metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; long non-coding RNAs; GAS5; MEG8; FLRL2

Introduction

The development of liver fibrosis is characterized by the deposition of extracellular matrix proteins produced by myofibroblasts of various origins, including epithelial cells, mesenchymal stromal cells and hepatic stellate cells (HSC) in response to any damage to hepatocytes [1–3]. Progression

of liver fibrosis leads to end-stage cirrhosis. Global epidemiological data [4, 5] show that nearly 1.5 billion people suffer from chronic liver disease, resulting in approximately 20,000 annual deaths, half of which are direct complications of cirrhosis. Overall mortality from cirrhosis has increased by 47.15 % in recent years [6]. WHO Global Burden of Disease

© «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. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: 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; phone: +38 (099) 978-16-59

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

reports indicate that 560.4 age-standardized disability-adjusted life-years (DALYs) per 100,000 population worldwide were attributable to cirrhosis [7].

In metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), which is one of the most common causes of fibrosis [8, 9], this process is regulated by a complex interaction of the signaling pathways TGF- β /SMAD, PI3K/Akt, Wnt/ β -catenin, Notch, Hedgehog, Arntl/Sirt1 which are epigenetically influenced by long non-coding RNAs (lncRNAs). Studies have shown that over 1735 lncRNAs and 1485 mRNAs are differentially expressed in MASLD samples compared to normal liver samples [10, 11]. lncRNAs modulate gene expression through interactions with DNA and mRNA within the nucleus, as well as with miRNAs and proteins in the cytoplasm. lncRNAs act as “sponges” for miRNAs, chromatin modulators, or direct regulators of key signaling molecules [12]. Among them, profibrotic (*HOTAIR*, *HOTTIP*, *LFAR1*, *lnc-SPARCL1-1:2*, *MALAT1*, *NEAT1*, *PVT1*, *SNHG7*, *TGFB2-OT1*, *TUG1*) and antifibrotic lncRNAs (*lncR-p21*, *MEG3*, *GAS5*, *MEG8*, *FLRL2*, *H19*) are distinguished [13].

The PI3K/Akt/mTOR pathway promotes HSC activation, proliferation, survival and extracellular matrix production (α -smooth muscle actin (α -SMA), type I collagen (COL1A1)). Hyperactivation of this pathway is a major driver of fibrosis progression. The Wnt/ β -catenin pathway regulates cell proliferation, differentiation and epithelial-mesenchymal transition (EMT). Wnt ligands bind to frizzled (FZD) and LRP5/6, dishevelled (DVL) receptors. DVL inhibits the β -catenin degradation complex, which accumulates and translocates to the nucleus, activating target genes (*Ccnd1*, *Axin2*, *Snail*, etc.). Ligands of the Notch (neurogenic homology protein) signaling pathway (JAG1/2, DLL1/4) bind to its receptors, which leads to sequential proteolytic cleavage (ADAM17, γ -secretase) and translocation of NICD into the nucleus with activation of transcription of target genes (*Hes/Hey*, *C-Myc*, *Cyclin D1*).

Reduced expression of antifibrotic lncRNAs plays a key role in enhancing profibrotic signals. Decreased growth arrest-specific transcript 5 (*GAS5*) levels upregulate miR-23a, thereby suppressing the phosphatase and tensin homolog (*PTEN*) gene. This leads to uncontrolled activation of PI3K/Akt, excessive activation of HSCs, and progression of fibrosis. Downregulation of *GAS5* releases inhibition of the Wnt/ β -catenin pathway, which promotes EMT, HSC proliferation, and ECM deposition. Meanwhile, gene expression analysis showed that *GAS5* and Notch levels were significantly ($p < 0.0001$) increased in the MASLD group [14]. Increased *GAS5* expression in early stages of fibrosis may be a protective response of the body that disappears with disease progression. Reduced levels of lncRNA *GAS5* are observed in patients with cirrhosis [15].

The antifibrotic lncRNA maternally expressed transcript 8 (*MEG8*) indirectly increases insulin secretion [16], inhibits Notch signaling in activated HSCs and damaged hepatocytes, reduces EMT (maintaining a constant concentration of E-cadherin, reducing the content of N-cadherin and vimentin), inhibits the expression of Acta2/ α -Sma, Colla1 and Mmp2. Loss of lncRNA *MEG8* leads to hyperactivation of Notch, enhanced EMT and increased expression of fibrogenic genes.

Reduced expression of fatty liver-related lncRNA 2 (*FLRL2*), which acts at the level of the circadian-metabolic axis through the Arntl/Sirt1 signaling pathway, contributed to the overall progression to an inflammatory and potentially fibrogenic state by enhancing hepatocyte injury and lipid overload — key factors in hepatic stellate cell activation in MASLD/MASH [17].

Restoring or mimicking the action of antifibrotic lncRNAs (*GAS5*, *MEG8*, *FLRL2*) can simultaneously inhibit several signaling pathways. The presented data emphasize the important epigenetic role of lncRNAs in the control of fibrogenic signaling pathways in MASLD-associated liver fibrosis. Further studies of the dynamics of their expression at different stages of the disease are extremely relevant.

The purpose of this systematic literature review and meta-analysis is to summarize the current data on the epigenetic impact of reducing the expression of long non-coding RNAs (*GAS5*, *MEG8*, *FLRL2*) on the development of liver fibrosis in steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction, with an emphasis on key signaling pathways (PI3K/Akt, Wnt/ β -catenin, Notch, Arntl/Sirt1) and potential therapeutic prospects.

Materials and methods

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.

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/> [18].

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 non-coding RNAs. Studies were selected based on strict predefined inclusion and exclusion criteria tailored to the research question: the epigenetic impact of reduced expression of antifibrotic 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 antifibrotic lncRNAs (e.g., *GAS5*, *MEG8*, *FLRL2* in antifibrotic 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 knock-out, or naturally low levels in patients/models) of the target lncRNAs and its association with increased liver fibrosis,

HSC activation EMT markers (e.g. α -SMA, TGF- β 1, collagen-1 α 2), or activation of profibrotic pathways (PI3K/Akt, Wnt/ β -catenin, Notch, Arntl/Sirt1).

3. Studies using established MASLD/MASH models (high-fat diet, methionine-choline-deficient diet, CCl₄ and metabolic stress, ob/ob or db/db mice, palmitate-treated hepatocytes/HSC, human MASLD/MASH liver biopsies, serum/plasma).

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

5. English-language full-text articles.

— *Exclusion criteria*

1. Studies focused solely on profibrotic lncRNAs (e.g., *MALAT1*, *NEAT1*, *HULC*, *HOTAIR*, *LFARI*) and other antifibrotic lncRNAs when only upregulation is reported without comparison to antifibrotic 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.

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 non-coding 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 “antifibrotic” OR “antifibrotic”).

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

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 (A. Abaturov and A. 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).

Data collection process

Data extraction was independently performed by 2 independent investigators (A. Abaturov and A. Nikulina) using Rayyan QCRI software. Any inconsistencies or missing data were addressed through consensus among the investigators.

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 antifibrotic 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 (α -SMA, COL1A1), signaling pathway activity (PI3K/Akt, Wnt/ β -catenin, Notch, Arntl/Sirt1), fold-change data, and statistical significance when available. 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.

Assessment of risk of bias

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

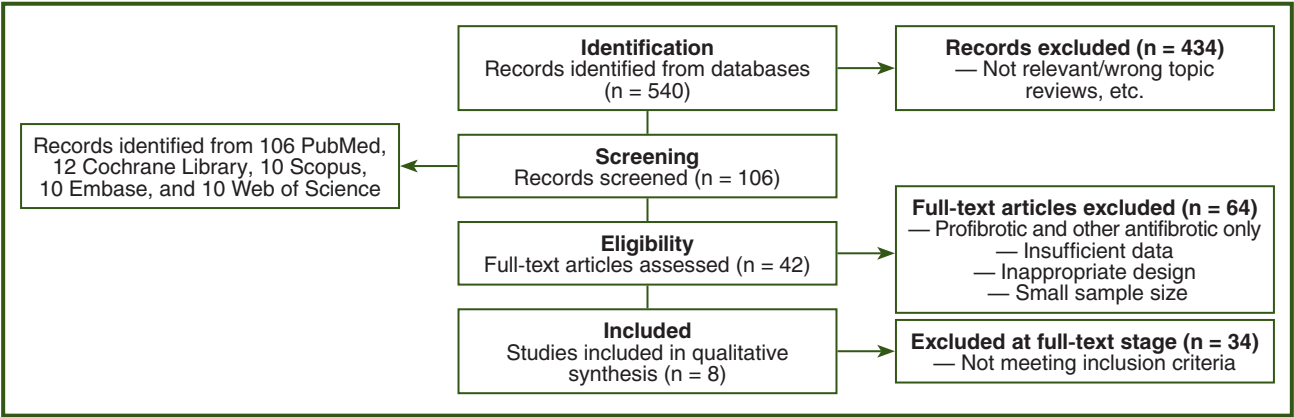


Figure 1 — PRISMA 2020 flow diagram of study selection process

For animal studies (preclinical *in vivo* models): SYRCLE’s Risk of Bias tool (Systematic 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 “low risk”, “some concerns/moderate risk”, “high risk”, or “critical 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 will be presented graphically (traffic-light plots and summary plots) in the Results section and discussed in relation to the robustness and limitations of the meta-analysis findings (Fig. 2).

Strengths: low attrition bias and selective reporting in almost all studies.

Weaknesses: frequent high risk in performance bias (lack of blinding of personnel) and allocation concealment — common limitations in rodent and cell-based lncRNA studies.

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 42 reports related to the expression of lncRNAs as a bio-

marker for the development of MASLD. Ultimately, only 8 reports contained reliable information and met the standardized study inclusion criteria, namely: 5 (*GAS5*); 1 (*MEG8*); 2 (*FLRL2*). The quality of the nRCTs on the contribution of long non-coding RNAs to the development of MASLD is presented in Table 1.

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 PI3K/Akt-associated signaling pathway in the development of liver fibrosis*

Profibrotic lncRNAs (*HOTAIR*, *SNHG7*, *TUG1*) promote the increase in the activity of the PI3K/Akt-associated signaling pathway, in contrast to antifibrotic lncRNA (*GAS5*).

GAS5. Transcript 5, specific for cell growth arrest (homo sapiens (human) growth arrest-specific transcript 5 — *GAS5*; 634 nt URS0000D5948E_9606), was named due to the fact that its expression is induced by cell growth arrest. The long non-coding RNA is transcribed from chromosome 1q25.1. The *GAS5* transcript is a tumor suppressor in some types of cancer and is involved in the proliferation, migration and apoptosis of tumor cells in breast cancer, gastric cancer. The long non-coding RNA *GAS5* plays an essential role in maintaining the level of sensitivity of cells to the action of glucocorticoids, inhibiting the activity of the glucocorticoid receptor. It has been established that lncRNA *GAS5*, interacting with the DNA-binding domain of the glucocorticoid receptor, acts as a trap element of the glucocorticoid response sequence (GRE) [26, 27]. The *GAS5* transcript inhibits the development of liver fibrosis and the invasion of hepatocellular carcinoma cells [28]. The level of *GAS5* expression in

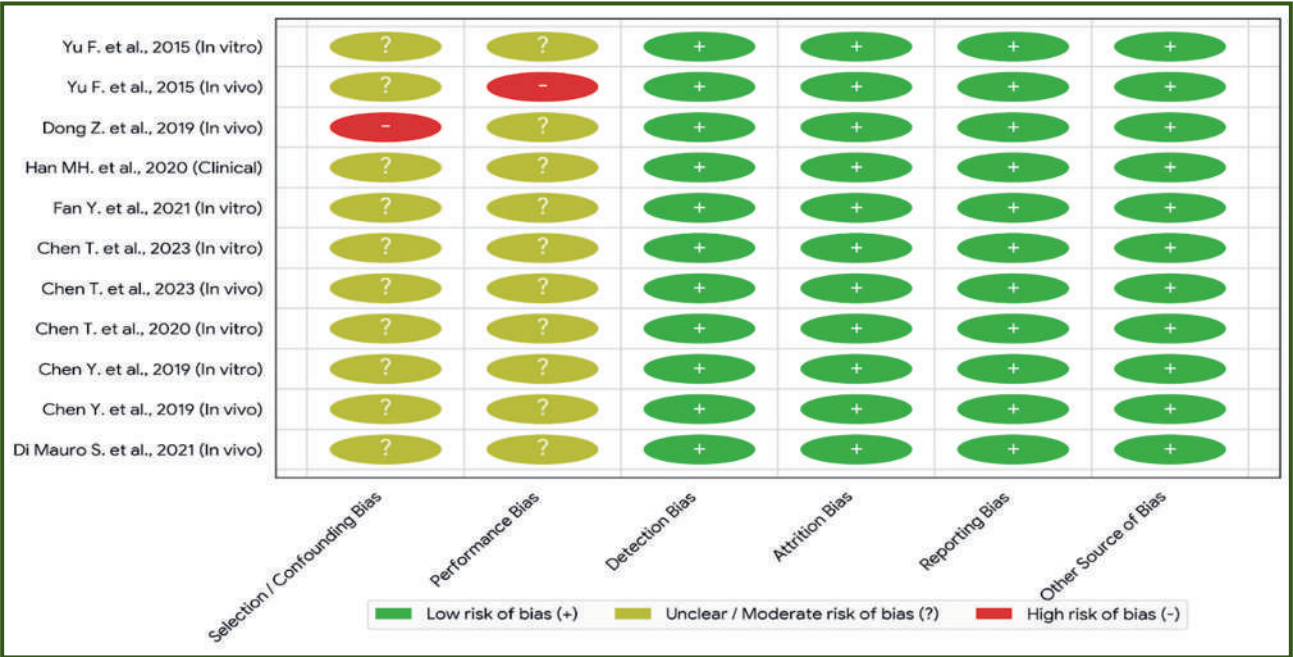


Figure 2 — Summary of risk of bias assessment for the included studies
Notes: assessment tools — SYRCLE (animal), ROBINS-I (clinical), modified OHAT (in vitro).

Table 1 — Key studies on the impact of reduced expression of antifibrotic 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	Level of evidence	PMID
1	GAS5	Yu F. et al., 2015, China [19]	Experimental (in vitro + in vivo)	HSC, fibrosis models	GAS5 acts as ceRNA for miR-21/23a → ↑ PTEN/p27 → inhibition of fibrogenesis	Liver fibrogenesis	Preclinical (low)	26446789
2		Dong Z. et al., 2019, China [20]	Experimental (in vivo)	CCl ₄ rat model	↓ GAS5 → ↑ miR-23a → ↓ PTEN → activation of PI3K/Akt and fibrosis	Hepatic fibrosis	Preclinical (low)	30735452
3		Han M.H. et al., 2020, Korea [21]	Clinical (observational)	Patients with MASLD (biopsies/serum)	Expression correlates with liver fibrosis; initially increases as a protective response but significantly decreases during cirrhosis formation	MASLD-associated liver fibrosis and cirrhosis	Observational (moderate)	32413995
4		Fan Y. et al., 2021, China [22]	Experimental (in vitro)	Mesothelial cells (EMT model)	GAS5 → miR-21 → ↑ PTEN → ↓ Wnt expression and inhibition of EMT	Fibrosis/EMT	Preclinical (low)	34526907
5		Chen T. et al., 2023, China [23]	Experimental (in vitro + in vivo)	High-fat diet (HFD)-induced MASLD mouse model/AML12 and HepG2, fibrosis models	↓ GAS5 → ↑ miR-28a-5p → activation of MARCH7/NLRP3-dependent pyroptosis and fibrosis	Hepatic fibrosis	Preclinical (low)	37337032
6	MEG8	Chen T. et al., 2020, China [24]	Experimental (in vitro)	Primary HSC, LX-2 cells	Silencing of MEG8 → HSC activation, EMT, ↑ α-SMA/ COL1A1 via Notch pathway	Hepatic fibrosis	Preclinical (low)	31711641
7	FLRL2	Chen Y. et al., 2019, China [17]	Experimental (in vitro + in vivo)	MASLD cellular models (AML-12 cells); HFD-induced MASLD mouse model	↓ FLRL2 → steatosis, lipogenesis, inflammation, and ER stress. ↑↑ FLRL2 → Arntl (Bmal1)/Sirt1 pathway activation, inhibiting lipogenic genes and inflammation	↓ FLRL2 associated with worsened hepatic lipid accumulation and metabolic dysfunction	Preclinical (low)	31311301
8		Di Mauro S. et al., 2021, Italy [25]	Experimental (in vivo)	HFD-induced MASLD mouse model	↓ FLRL2 → steatosis, lipogenesis, inflammation. ↑ FLRL2 modulated by decaffeinated coffee consumption	Steatosis and fibrosis	Preclinical (low)	34578828

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).

liver fibrosis is significantly increased, but it is significantly reduced in the formation of cirrhosis. It is suggested that the increase in *GAS5* in serum during the development of liver fibrosis may be a manifestation of the body's protective response [21]. It has been demonstrated that the *GAS5* transcript plays the role of a sponge for miR-23a. By sequestering miR-23a, lncRNA *GAS5* causes an increase in the activity of the negative regulator PTEN, which contributes to the suppression of the PI3K/Akt/mTOR signal and leads to the inhibition of the activity of liver tissue fibrosis. In the case of cirrhosis, the expression level of lncRNA *GAS5* is significantly reduced. The decrease in the representation of lncRNA *GAS5* is accompanied by an increase in the amount of miR-23a, which suppresses the expression of the *PTEN* gene, which causes excessive excitation of the mechanisms of liver fibrosis development [20, 22].

The influence of lncRNAs on the PI3K/AKT-associated signaling pathway of liver fibrosis development in MASLD is presented in Fig. 3.

2. LncRNAs-mediated regulation of the activity of the Wnt/ β -catenin-associated signaling pathway in the development of liver fibrosis

The profibrotic lncRNA *SNHG7*, by absorbing miR-378a-3p, promotes the activation of the expression of the dishevelled segment polarity protein 2 (*DVL2*) gene, which mediates Wnt signals that promote the development of liver fibrosis [29]. The lncRNA that provides antifibrotic regulation of the activity of the Wnt/ β -catenin-associated signaling pathway is *GAS5*.

***GAS5*.** The long non-coding RNA *GAS5* directly binds not only miR-23a, but also miR-21, miR-222. Sequestration of miR-21 by the long non-coding RNA *GAS5* causes

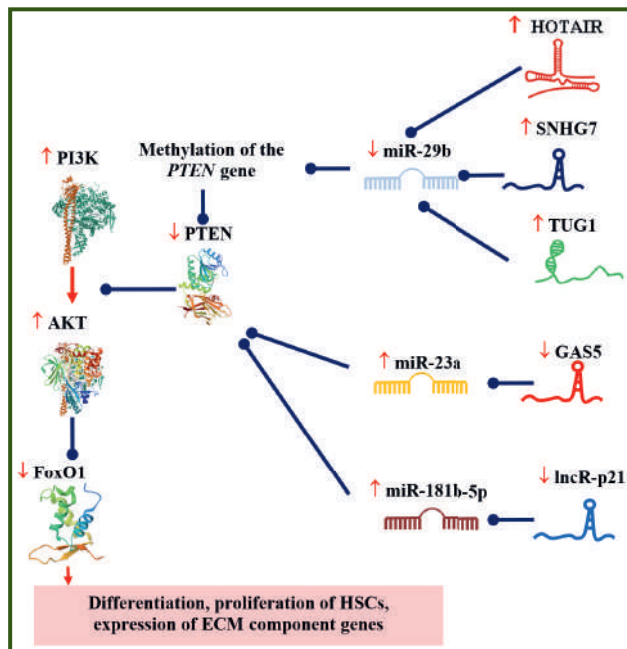


Figure 3 — The effect of lncRNAs on the activity of the PI3K/AKT-associated signaling pathway in the development of liver fibrosis in MASLD

Notes (here and in Fig. 4, 5): red arrows — activation; blue — inhibition, molecular models adapted from the Protein data bank.

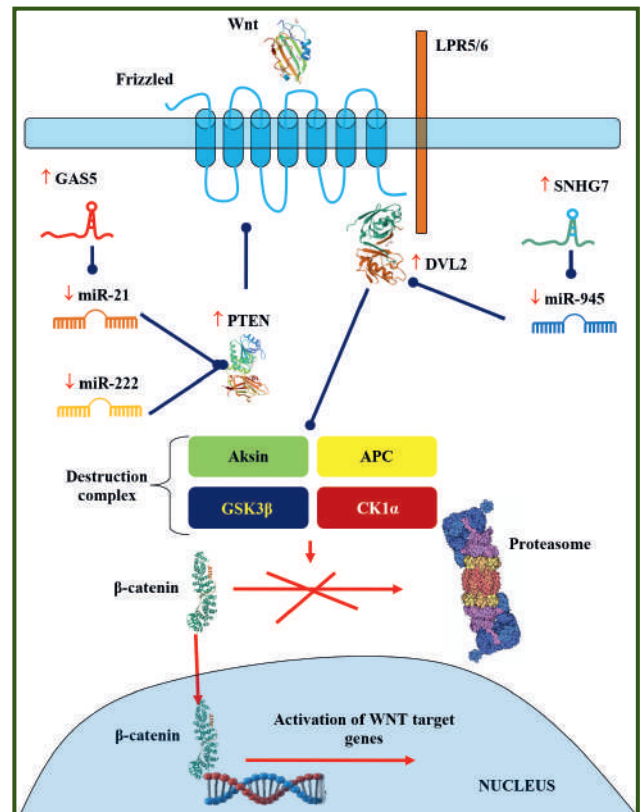


Figure 4 — The influence of lncRNAs on the activity of the Wnt/ β -catenin-associated signaling pathway in the development of liver fibrosis in MASLD

Notes: the WNT/ β -catenin-associated signaling pathway is involved in the regulation of embryonic development, differentiation, cell proliferation, and the development of fibrosis in various organs, including the liver. Activation of the WNT/ β -catenin-associated signaling pathway begins with the small molecule Wnt binding to the seven-transmembrane receptor FZD and the single-transmembrane receptor low-density lipoprotein receptor 1-related protein 5/6 (LDL receptor related protein 5/6 — LRP5/6), with the formation of the Wnt-FZD-LRP5/6 heterotrimer, which inhibits β -catenin phosphorylation through the recruitment of DVL, which inhibits glycogen synthase kinase 3 GSK3 β , which inactivates the degradation complex. In the absence of signals from the FZD receptor, β -catenin is phosphorylated by GSK3 β and casein kinase 1 alpha 1 (CK1 α /CSNK1A1) of a degradation complex that, in addition to these serine-threonine kinases, includes the tumor suppressor scaffold protein Xenia and the APC regulator of Wnt signaling pathway (APC). Phosphorylated β -catenin is ubiquitinated by a protein containing β -transducin repeats, which promotes its subsequent proteasomal degradation. Inactivation of the degradation complex leads to an increase in the content of unphosphorylated β -catenin in the cell cytoplasm, which translocates to the cell nucleus. In the nucleus, β -catenin binds to T cell factor (TCF) and promotes the transcription of Wnt target genes, such as ABCB1, ALDH1A1, ASCL2, ATF3, AXIN2, BAMBI, CCND1, CD44, CLDN1, CTLA4, DKK1, EDN1, EOMES, FGF18, FGF20, FZD7, IL10, JAG1, LEF1, LGR5, MITF, MSXUR1 NODAL, NOTCH2, NOTUM, NRCAM, OPN, PAX3, PPAR δ , PTGS2, RNF43, SNAI1, SP5, TCF7, TERT, TNFRSF19, VEGFA, and ZNRK3. Disruption of the Wnt/ β -catenin-associated signaling pathway is accompanied by activation of HSCs with increased production of collagen and α -smooth muscle actin [32–34].

increased expression of PTEN, which as a negative regulator reduces Wnt expression, which leads to inhibition of the activity of epithelial-mesenchymal transition [22]. In liver fibrosis, lncRNA *GAS5*, sequestering miR-222, promotes the expression of the protein p27 (proteasome 26S subunit, non-ATPase 9 — PSMD9/p27), which limits HSC proliferation [19]. Also, miR-222 deficiency leads to increased expression of PTEN-induced kinase 1 (PTEN induced kinase 1 — PINK1). Increased expression of lncRNA *GAS5* due to decreased activity of miR-222 inhibits HSC proliferation and leads to decreased expression of smooth muscle α -actin genes *ACTA2*/ α -SMA and collagen *COL1A1*. Decreased expression of miR-222 also promotes activation of the negative regulator of the Hippo-associated signaling pathway [30, 31].

At the same time, lncRNA *GAS5* protects against the development of MASLD by binding to profibrogenic miR-28a-5, regulating the *MARCH7*/*NLRP3* signaling pathway, and inhibiting pyroptosis [23].

The effect of lncRNAs on the Wnt/ β -catenin-associated signaling pathway in the development of liver fibrosis in MASLD is presented in Fig. 4.

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

MEG8. The maternally expressed transcript gene 8 (homo sapiens (human) maternally expressed 8, small nucleolar RNA host gene — *MEG8*; 5,564 nt URS0000EE-DA45_9606) is located in the imprinted gene cluster on chromosome 14. The long non-coding RNA *MEG8* is involved in the development of various human pathological conditions from atherosclerosis, type 2 diabetes, osteoarthritis to neoplastic diseases (hemangioma, hepatocellular carcinoma, non-small cell carcinoma), pancreatic cancer. The *MEG8* transcript has the ability to interact with various microRNAs (miRs), such as miR-15a-5p, miR-15b-5p, miR-23a-3p, miR-34a, miR-107, miR-130a-5p, miR-181a-5p, miR-203, miR-367-3p, miR-454-3p, miR-497-5p, miR-770-5p [35]. It has been found that the lncRNA *Meg8* is overexpressed in activated HSCs, damaged hepatocytes in fibrotic liver tissue. The long non-coding RNA *MEG8* suppresses HSC activation and epithelial-mesenchymal transition of hepatocytes by inhibiting the Notch signaling pathway. Knockout of the *Meg8* gene leads to a significant decrease in the expression of E-cadherin, and an increase in the expression of N-cadherin, vimentin in primary liver cells. *Meg8* gene silencing has been shown to promote HSC activation, epithelial-mesenchymal transition of hepatocytes, production of *Acta2*/ α -Sma, collagen *Col1a1*, *Mmp2* by resting primary HSCs, activated primary HSCs, and LX-2 cells [24].

The effect of lncRNA *MEG8* on the Notch-associated signaling pathway in the development of liver fibrosis in MASLD is presented in Fig. 5.

4. *LncRNAs-mediated regulation of the activity of the Arntl (Bmal1)/Sirt1-associated signaling pathway in the development of liver fibrosis*

FLRL2. Fatty liver related lncRNA 2 is located in the intronic region of the gene Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like 1 protein (ARNTL) or circadian clock regulator Brain and Muscle Aryl hydrogen receptor nucle-

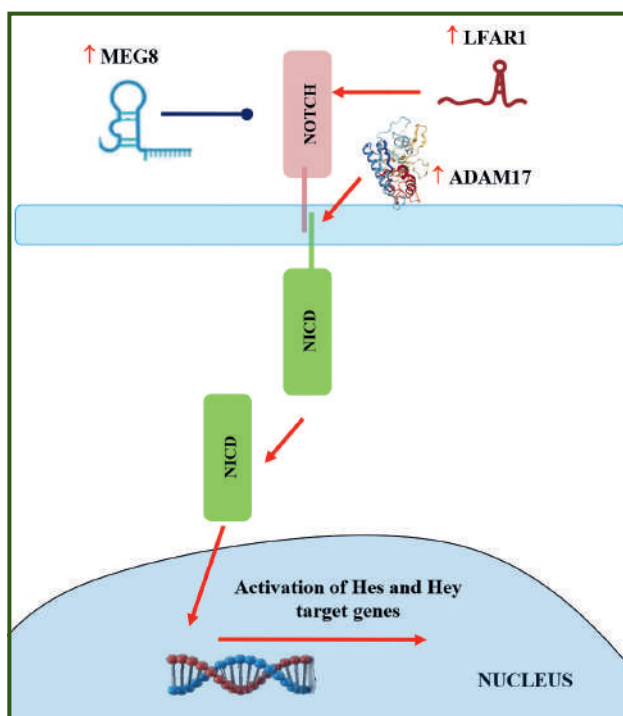


Figure 5 — Influence of lncRNAs *MEG8* on the activity of Notch-associated signaling pathway in the development of liver fibrosis in MASLD

Notes: the Notch signaling pathway regulates the expression of genes that play a role in embryonic development, cell differentiation, proliferation, apoptosis, fibrosis, and tumorigenesis. Four NOTCH genes (NOTCH 1–4) and four functional ligands (JAG1, JAG2, DLL1, and DLL4) have been identified in humans. Activation of the NOTCH-associated signaling pathway begins when ligands located on the membrane surface of a sensitive cell interact with Notch receptors, which leads to conformational changes in the ectodomain of the receptor molecule, which contribute to the exposure of the cleavage site for metalloproteinase ADAM17 (metalloproteinase domain 17 — ADAM17). After extracellular ADAM17-dependent cleavage, the membrane-embedded γ -secretase complex cleaves the truncated Notch receptor. After the second cleavage, the intradomain of the Notch molecule enters the cytoplasm and translocates to the nucleus, where it binds to the RBP-J protein complex (CBF1/RBP-J), which together with the mastermind-like transcriptional co-activator (MAML) activates target genes, inducing the development of fibrosis. NOTCH target genes are represented by the Hairy enhancer of split homologs transcription factors (Hes and Hey), VEGF, cyclin D1, c-Myc, PPAR and Notch receptors [36–38].

ar translocator-like 1 (BMAL1), plays a protective role in MASLD/MASH by positively regulating the Arntl (Bmal1)/Sirt1 pathway. ARNTL is considered a cis-target for lncRNA *FLRL2* [2, 25].

In mice fed a high-fat diet, overexpression of *FLRL2* in the experiment improved fibrosis by suppressing the genes monocyte chemoattractant protein 1 (*MCPI*) and tumor necrosis factor- α (*TNF α*). Small interfering RNAs and small hairpin RNAs, as well as adenovirus transfection, were used to manipulate *FLRL2* expression and determine the effects on Arntl and sirtuin (Sirt1) molecules [17, 39].

Table 2 — Impact of lncRNA FLRL2 on different regulatory levels in liver fibrosis

Regulatory level	Normal/protective state (↑ FLRL2)	Pathological state (↓ FLRL2 in MASLD)	Impact on fibrosis
BMAL1	↑ Transcriptional activity	↓ Expression	Promotes fibrogenesis
SIRT1	↑ Deacetylase activity	↓ Activity	Promotes HSC activation
SREBP-1c, ChREBP	Deacetylation → inactivation	Activation	↑ Lipogenesis
PGC-1α, PPARα	Activation	Inactivation	↓ β-oxidation
NF-κB	Inactivation	Activation	↑ Inflammation
ER stress (CHOP, GRP78)	Suppression	Activation	Hepatocyte damage → HSC activation
Autophagy/mitophagy	Increased	Decreased	Accumulation of damaged mitochondria

Notes: *SIRT1* — sirtuin, protein deacetylase; *SREBP-1c* — sterol-regulatory element binding proteins 1c; *ChREBP* — transcription factor carbohydrate responsive element binding protein; *PGC-1α* — peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α; *PPARα* — peroxisome proliferator-activated receptor α; *NF-κB* nuclear factor-κB; *ER stress* — endoplasmic reticulum stress; *GRP78* — glucose regulatory protein 78; *CHOP (C/EBP)* — homologous protein.

It was also shown that mice with a knockout of the *Bmal1* regulatory gene were prone to obesity, insulin resistance, hepatic steatosis, inflammation, and fibrosis due to impaired Clock/*Bmal1*-dependent *SIRT1* expression [40, 41].

In another experiment, it was demonstrated that the expression of lncRNAs *FLRL2*, was decreased by HFD in mice, but modulated by decaffeinated coffee consumption [25].

A brief description of the influence of lncRNA *FLRL2* on various regulatory levels in liver fibrosis is shown in Table 2.

Conclusions

Downregulation of the antifibrotic lncRNAs — *GAS5*, *MEG8*, and *FLRL2* — serves as an important epigenetic driver of liver fibrosis in MASLD/MASH. Reduced generation of these lncRNAs promotes the activation of profibrotic molecular cascades that cause hyperactivation of HSCs, intensification of the epithelial-mesenchymal transition, and excessive deposition of extracellular matrix components. At the pathogenetic level, each of these molecules controls key intracellular cascades. The lncRNA *GAS5* functions as a negative regulator of the PI3K/Akt/mTOR and Wnt/β-catenin signaling pathways. A decrease in its pool is accompanied by an increase in the number of free microRNA molecules — miR-23a, miR-21, and miR-28a-5p — which specifically inhibit *PTEN* inflammation, stimulate HSC proliferation and survival, and induce pyroptosis. Knockout or epigenetic silencing of the *MEG8* locus removes the inhibitory effect of the pro-fibrotic Notch signaling cascade, whose activation directly induces the expression of pro-fibrotic markers (α-SMA, COL1A1, MMP2). Deficiency of the lncRNA *FLRL2* leads to inhibition of the Arntl (*Bmal1*)/*Sirt1* circadian-metabolic axis, which enhances *de novo* lipogenesis, endoplasmic reticulum stress, and inflammation, and impairs autophagy, thereby maintaining the activated HSC phenotype.

The anti-fibrotic lncRNAs *GAS5*, *MEG8*, and *FLRL2* are promising molecular targets for further research. However, their clinical application requires confirmation in preclinical and clinical studies of MASLD/MASH. Consideration of

lncRNAs *GAS5*, *MEG8*, and *FLRL2* as epigenetic regulators requires: studying the dynamics of their expression at different stages of chronic liver fibrosis; and bioengineering the development of transcriptional activators and safe lncRNA delivery vectors (nanoparticles, modified exosomes, or tropic viral vectors).

Thus, targeted drug modulation of the expression of anti-fibrotic lncRNAs may become a promising vector for the development of precision medicine. The possibility of simultaneous epigenetic blockade of several unrelated signaling pathways (such as the metabolic *SIRT1* and the pro-fibrotic Notch) with a single molecule mitigates the bypass effect often observed with standard monoreceptor therapy.

References

1. Tsimidis I, Voumvouraki A, Kouroumalis E. Immune Checkpoints and the Immunology of Liver Fibrosis. *Livers*. 2025;5(1):5. doi: 10.3390/livers5010005.

2. Lucaciu RL, Orasan OH, Hangan AC, Iancu M, Cozma A, et al. miRNAs, lncRNAs, circRNAs and piRNAs in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Past, Present and Future. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(21):10402. doi: 10.3390/ijms262110402.

3. Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2025 Feb;31(Suppl):32-50. doi: 10.3350/cmh.2024.0431.

4. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol*. 2023 Aug;79(2):516-537. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.

5. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;18(12):2650-2666. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.060.

6. Ye F, Zhai M, Long J, Gong Y, Ren C, et al. The burden of liver cirrhosis in mortality: Results from the global burden of disease study. *Front Public Health*. 2022 Aug 11;10:909455. doi: 10.3389/fpubh.2022.909455.

7. Jepsen P, Younossi ZM. The global burden of cirrhosis: A review of disability-adjusted life-years lost and unmet needs. *J Hepatol*. 2021 Jul;75, Suppl 1:3-13. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.042.

8. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019 Dec 15;100(12):759-770.
9. Yonis N, Mousa A, Yousef MH, Ghouneimy AM, Dabbish AM, et al. Cracking the code: lncRNA-miRNA-mRNA integrated network analysis unveiling lncRNAs as promising non-invasive NAFLD biomarkers toward precision diagnosis. *Comput Biol Chem*. 2025 Apr;115:108325. doi: 10.1016/j.compbiolchem.2024.108325.
10. Tao Q, Xie J, Wu Y, Jin Y. Long non-coding RNAs as modulators and therapeutic targets in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gastroenterol Hepatol*. 2024 May;47(5):506-516. doi: 10.1016/j.gastrohep.2023.09.014 (in English, Spanish).
11. 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.
12. Midan HM, Wasfey EF, Doghish AS, Kamal MM, Kassem DH. Harnessing exosomal long non-coding RNAs as a new frontier for molecular diagnostics and therapeutics in diabetes mellitus. *Cell Commun Signal*. 2026 Mar 12;24(1):215. doi: 10.1186/s12964-026-02739-w.
13. Abaturov O, Nikulina A. 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). *Gastroenterology*. 2026; 2(60):65-75. doi: 10.22141/2308-2097.60.2.2026.727.
14. Abdelsalam HM, Diab A, El-Dawy K, Khamis T, Salah B, Abdelghany EMA. Hepatic transcriptomic and functional responses to ketogenic diet intervention in MASLD-Induced male albino rats. *Sci Rep*. 2026 Feb 16;16(1):9272. doi: 10.1038/s41598-025-26659-w.
15. Mobasher MA, Alsirhani AM, Alkhodair SA, Abd-Elhameed A, Baioumy SA, et al. Investigating the Diagnostic Utility of lncRNA GAS5 in NAFLD Patients. *Biomedicines*. 2025 Aug 1;13(8):1873. doi: 10.3390/biomedicines13081873.
16. Bian G, Xue Y, Liu Y, Xu Y, Chen G, Wu H. Role of lncRNA-MEG8/miR-296-3p axis in gestational diabetes mellitus. *Nephrology (Carlton)*. 2022 Dec;27(12):994-1002. doi: 10.1111/nep.14112.
17. Chen Y, Chen X, Gao J, Xu C, Xu P, et al. Long noncoding RNA FLRL2 alleviated nonalcoholic fatty liver disease through Arntl-Sirt1 pathway. *FASEB J*. 2019 Oct;33(10):11411-11419. doi: 10.1096/fj.201900643RRR.
18. 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.ncrna.2024.01.001.
19. Yu F, Zheng J, Mao Y, Dong P, Lu Z, et al. Long Non-coding RNA Growth Arrest-specific Transcript 5 (GAS5) Inhibits Liver Fibrogenesis through a Mechanism of Competing Endogenous RNA. *J Biol Chem*. 2015 Nov 20;290(47):28286-28298. doi: 10.1074/jbc.M115.683813.
20. Dong Z, Li S, Wang X, Si L, Ma R, et al. lncRNA GAS5 restrains CCl4-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.
21. Han MH, Lee JH, Kim G, Lee E, Lee YR, et al. Expression of the Long Noncoding RNA GAS5 Correlates with Liver Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Genes (Basel)*. 2020 May 13;11(5):545. doi: 10.3390/genes11050545.
22. Fan Y, Zhao X, Ma J, Yang L. lncRNA GAS5 Competitively Combined With miR-21 Regulates PTEN and Influences EMT of Peritoneal Mesothelial Cells via Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. *Front Physiol*. 2021 Aug 30;12:654951. doi: 10.3389/fphys.2021.654951.
23. Chen T, Meng Y, Zhou Z, Li H, Wan L, et al. GAS5 protects against nonalcoholic fatty liver disease via miR-28a-5p/MARCH7/NLRP3 axis-mediated pyroptosis. *Cell Death Differ*. 2023 Jul;30(7):1829-1848. doi: 10.1038/s41418-023-01183-4.
24. Chen T, Lin H, Chen X, Li G, Zhao Y, et al. lncRNA Meg8 suppresses activation of hepatic stellate cells and epithelial-mesenchymal transition of hepatocytes via the Notch pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Jan 22;521(4):921-927. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.11.015.
25. Di Mauro S, Salomone F, Scamporrino A, Filippello A, Morisco F, et al. Coffee Restores Expression of lncRNAs Involved in Steatosis and Fibrosis in a Mouse Model of NAFLD. *Nutrients*. 2021 Aug 25;13(9):2952. doi: 10.3390/nu13092952.
26. Peng H, Wan LY, Liang JJ, Zhang YQ, Ai WB, Wu JF. The roles of lncRNA in hepatic fibrosis. *Cell Biosci*. 2018 Dec 6;8:63. doi: 10.1186/s13578-018-0259-6.
27. Zhou Y, Chen B. GAS5-mediated regulation of cell signaling (Review). *Mol Med Rep*. 2020 Oct;22(4):3049-3056. doi: 10.3892/mmr.2020.11435.
28. Wang C, Ke S, Li M, Lin C, Liu X, Pan Q. Downregulation of lncRNA GAS5 promotes liver cancer proliferation and drug resistance by decreasing PTEN expression. *Mol Genet Genomics*. 2020 Jan;295(1):251-260. doi: 10.1007/s00438-019-01620-5.
29. Yu F, Dong P, Mao Y, Zhao B, Huang Z, Zheng J. Loss of lncRNA-SNHG7 Promotes the Suppression of Hepatic Stellate Cell Activation via miR-378a-3p and DVL2. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2019 Sep 6;17:235-244. doi: 10.1016/j.omtn.2019.05.026.
30. Azar F, Courtet K, Dekky B, Bonnier D, Dameron O, et al. Integration of miRNA-regulatory networks in hepatic stellate cells identifies TIMP3 as a key factor in chronic liver disease. *Liver Int*. 2020 Aug;40(8):2021-2033. doi: 10.1111/liv.14476.
31. Wang R, Gao Y. Long non-coding RNA growth arrest-specific 5 inhibits liver fibrogenesis in biliary atresia by interacting with microRNA-222 and repressing IGF1/AKT signaling. *Transl Pediatr*. 2023 Dec 26;12(12):2107-2120. doi: 10.21037/tp-23-424.
32. Russell JO, Monga SP. Wnt/ β -Catenin Signaling in Liver Development, Homeostasis, and Pathobiology. *Annu Rev Pathol*. 2018 Jan 24;13:351-378. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-044010.
33. Patel S, Alam A, Pant R, Chattopadhyay S. Wnt Signaling and Its Significance Within the Tumor Microenvironment: Novel Therapeutic Insights. *Front Immunol*. 2019 Dec 16;10:2872. doi: 10.3389/fimmu.2019.02872.
34. Rim EY, Clevers H, Nusse R. The Wnt Pathway: From Signaling Mechanisms to Synthetic Modulators. *Annu Rev Biochem*. 2022 Jun 21;91:571-598. doi: 10.1146/annurev-biochem-040320-103615.
35. Ghafouri-Fard S, Khoshbakht T, Hussen BM, Taheri M, Shojaei S. A review on the role of MEG8 lncRNA in human disorders. *Cancer Cell Int*. 2022 Sep 16;22(1):285. doi: 10.1186/s12935-022-02705-9.
36. Shen W, Huang J, Wang Y. Biological Significance of NOTCH Signaling Strength. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Mar 26;9:652273. doi: 10.3389/fcell.2021.652273.
37. Xu H, Wang L. The Role of Notch Signaling Pathway in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Mol Biosci*. 2021 Nov 24;8:792667. doi: 10.3389/fmolb.2021.792667.
38. Zhou B, Lin W, Long Y, Yang Y, Zhang H, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Mar 24;7(1):95. doi: 10.1038/s41392-022-00934-y.

39. Sun L, Yue Z, Wang L. Research on the function of epigenetic regulation in the inflammation of non-alcoholic fatty liver disease. *Life Med.* 2024 Aug 31;3(4):lnae030. doi: 10.1093/lifemedi/lnae030.

40. Jouffe C, Weger BD, Martin E, Atger F, Weger M, et al. Disruption of the circadian clock component BMAL1 elicits an endocrine adaption impacting on insulin sensitivity and liver disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2022 Mar 8;119(10):e2200083119. doi: 10.1073/pnas.2200083119.

41. Guo Y, Wang J, Zhang D, Tang Y, Cheng Q, et al. Diabetes-associated sleep fragmentation impairs liver and heart function via SIRT1-dependent epigenetic modulation of NADPH oxidase 4. *Acta Pharm Sin B.* 2025 Mar;15(3):1480-1496. doi: 10.1016/j.apsb.2024.12.031.

Received 23.06.2026

Revised 10.08.2026

Accepted 26.08.2026 ■

Information about authors

Aleksandr Abatur, 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: alexandrabatur56@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, 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. Abatur — 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 GAS5, MEG8, FLRL2 на розвиток фіброзу при стеатотичній хворобі печінки, асоційованій із метаболічною дисфункцією: систематизований огляд

Резюме. Актуальність. Стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD), та її прогресуюча запальна стадія — стеатогепатит, пов'язаний із метаболічною дисфункцією (MASH), стали одними з найчастіших причин фіброзу печінки. У контексті MASLD фіброгенез регулюється дуже складною взаємодією внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, які епігенетично модулюються довгими некодуючими РНК. **Мета:** систематизовано оцінити епігенетичний антифібротичний вплив експресії довгих некодуючих РНК (GAS5, MEG8, FLRL2) на розвиток та прогресування фіброзу печінки при MASLD/MASH, з акцентом на ключові профібротичні сигнальні шляхи (PI3K/Akt, Wnt/β-катенін, Notch, Arntl/Sirt1) і терапевтичні перспективи. **Матеріали та методи.** Цей систематизований огляд було проведено й представлено відповідно до заяви PRISMA 2020 (реєстрація PROSPERO CRD420250652980). Виконано комплексний пошук у базах даних 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 довгих некодуючих РНК

та їх зв'язок із посиленням фіброзу або активацією зірчастих клітин печінки у встановлених моделях MASLD/MASH або людських когортах. Два незалежні рецензенти виконали відбір досліджень, вилучення даних та оцінку ризику систематичної помилки (SYRCLE для досліджень на тваринах, ROBINS-I для обсерваційних клінічних досліджень, модифікований ОНАТ для досліджень *in vitro*). **Результати.** Зі 106 визначених звітів у 42 розглядали експресію довгих некодуючих РНК (GAS5, MEG8, FLRL2) як потенційних антифібротичних біомаркерів; зрештою 8 досліджень відповідали суворим критеріям включення. Знижена експресія GAS5, MEG8, FLRL2 була послідовно пов'язана з активацією зірчастих клітин печінки, епітеліально-мезенхімальним переходом і активацією основних профібротичних шляхів, що обумовило збільшення експресії α-SMA та COL1A1. **Висновки.** GAS5, MEG8, FLRL2 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 (PI3K/Akt, Wnt/β-катенін, Notch, Arntl/Sirt1).

Ключові слова: фіброз печінки; стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією; довгі некодуючі РНК; GAS5; MEG8; FLRL2

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба у пацієнтів з ожирінням: моторні, імунометаболічні та мукозально-бар'єрні механізми прогресування. Частина 2

Резюме. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) у пацієнтів з ожирінням формується не лише внаслідок підвищення внутрішньочеревного тиску, а й через складну взаємодію моторних, імунометаболічних, гормональних і мукозально-бар'єрних порушень. Мета роботи: узагальнити сучасні дані щодо патомеханізмів прогресування ГЕРХ у пацієнтів з ожирінням з акцентом на механічні та моторні чинники, цитокіново-гормональний дисбаланс, ушкодження слизового бар'єра стравоходу та клітинні мішені при різних метаболічних фенотипах. Матеріал підготовлено у форматі літературного огляду з елементами систематизованого пошуку в базах PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, ScienceDirect та Cochrane Library. До аналізу включалися клінічні, когортні, інструментальні, оглядові та метааналітичні дослідження, у яких оцінювалися зв'язки між ожирінням, метаболічною дисфункцією, моторикою стравоходу, кислотною експозицією, цитокінами, адипокінами, гормональними регуляторами та структурною цілісністю слизової оболонки стравоходу. Узагальнені дані свідчать, що при метаболічно нездоровому ожирінні та метаболічно нездоровій нормальній масі тіла провідними механізмами є інсулінорезистентність, дисбаланс лептину й адипонектину, активація TNF- α , IL-6, IL-1 β , зниження протизапальної регуляції, порушення тону нижнього стравохідного сфінктера, збільшення частоти транзиторних релаксацій, зниження стравохідного кліренсу, порушення функції щільних контактів епітелію. Вісцеральна жирова тканина виступає активним ендокринним та імунометаболічним органом, що поєднує системне запалення з локальним пошкодженням слизової оболонки. Отримані дані обґрунтовують необхідність патогенетично орієнтованого підходу до діагностики, прогнозування рефрактерності та профілактики ускладнень ГЕРХ у пацієнтів з ожирінням.

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба; ожиріння; моторика стравоходу; нижній стравохідний сфінктер; цитокіни; адипокіни; інсулінорезистентність; слизовий бар'єр; стравохід Барретта

Вступ

Сучасне розуміння гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) суттєво змінилося. ГЕРХ уже не розглядається як ізольований кислотозалежний стан, у якому провідним механізмом є лише надходження кислого шлункового вмісту в стравохід. За даними сучасних оглядів, патогенез захворювання включає порушення антирефлюксного бар'єра, моторики стравоходу та шлунка, стравохідного кліренсу, мукозальної резистентності, вісцеральної чутливості й системної метаболічної регуляції [1, 2].

Ожиріння є одним із найважливіших чинників, що змінює перебіг ГЕРХ. Традиційно його вплив пояснювали підвищенням внутрішньочеревного тиску, зростанням градієнта тиску між шлунком і стравоходом, більшою частотою хітальних гриж та транзиторних релаксацій нижнього стравохідного сфінктера [3, 4]. Проте такий підхід не пояснює всієї клінічної картини. У частини пацієнтів із помірним підвищенням або навіть нормальною масою тіла реєструють тяжкі симптоми, ерозивне ураження слизової та патологічну кислотну експозицію, тоді як інші пацієнти з високим

індексом маси тіла мають мінімальні прояви. Це вказує на вирішальне значення не тільки кількості жирової тканини, а й її локалізації, метаболічної активності та взаємодії з імунною й гормональною регуляцією [5, 6].

Вісцеральна жирова тканина є активним ендокринним та імунometаболічним органом. Вона продукує цитокіни, адипокіни, гормонально активні медіатори й сигнальні молекули, які здатні впливати на тонус нижнього стравохідного сфінктера, моторну координацію стравоходу, спорожнення шлунка, кислотну чутливість епітелію та структурну цілісність слизової оболонки [3, 6]. Тому у пацієнтів з метаболічно нездоровим ожирінням ГЕРХ часто має більш тривалий, рецидивний і рефрактерний перебіг.

Особливого значення набуває концепція метаболічних фенотипів ожиріння. Метаболічно нездорове ожиріння, метаболічно нездорова нормальна маса тіла та саркопенічне ожиріння відрізняються не лише за антропометричними показниками, а й за рівнем інсулінорезистентності та системного запалення, особливостями адипокінового профілю й гормональної регуляції, а також функціональним станом м'язового компонента антирефлюксного бар'єра [8–11]. Саме ці відмінності дозволяють зрозуміти, чому однаковий індекс маси тіла не завжди означає однаковий гастроентерологічний ризик.

Мета роботи: узагальнити та проаналізувати сучасні наукові дані щодо моторних, імунometаболічних, гормональних та мукозально-бар'єрних механізмів прогресування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів з ожирінням і різними метаболічними фенотипами.

Матеріали та методи

Дослідження виконано у форматі літературного огляду з елементами систематизованого пошуку. Під час підготовки матеріалу використано методи аналізу, синтезу, порівняльного зіставлення та наукової систематизації даних. Методологічна логіка пошуку й відбору джерел орієнтувалася на принципи прозорості подачі оглядових досліджень відповідно до рекомендацій PRISMA 2020 без визначення роботи як повного систематичного огляду [7].

Пошук літератури проводився в базах PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, ScienceDirect та Cochrane Library. Основний часовий діапазон охоплював публікації за останні 10 років; окремі давніші роботи включалися лише за умови їх методологічної або клінічної значущості для розкриття механізмів ГЕРХ. Пошукові терміни включали такі: gastroesophageal reflux disease, GERD, obesity, visceral obesity, metabolic obesity phenotypes, lower esophageal sphincter, transient lower esophageal sphincter relaxation, esophageal motility, high-resolution manometry, impedance-pH monitoring, acid exposure time, cytokines, adipokines, leptin, adiponectin, insulin resistance, mucosal barrier, tight junction, Barrett's esophagus.

Не включалися публікації без достатнього опису клінічних або патофізіологічних результатів, тези конференцій, редакційні коментарі без аналітичного ма-

теріалу, експериментальні роботи *in vitro* без клінічної інтерпретації та публікації з низькою релевантністю до моторних, метаболічних або бар'єрних механізмів ГЕРХ.

Результати та обговорення Механічні причини та моторні механізми розвитку ГЕРХ при ожирінні

Механічний компонент залишається базовою ланкою розвитку ГЕРХ у пацієнтів з ожирінням. Надлишкове накопичення жирової тканини в абдомінальній ділянці підвищує внутрішньочеревний і внутрішньошлунковий тиск, збільшує градієнт між шлунком і стравоходом та створює умови для ретроградного переміщення шлункового вмісту [3, 4]. Однак клінічна значущість цього механізму визначається не лише загальною масою тіла, а передусім об'ємом вісцерально-го жиру та функціональним станом антирефлюксного бар'єра.

Ключовою моторною подією є транзиторна релаксація нижнього стравохідного сфінктера (transient lower esophageal sphincter relaxation, TLESR). У нормі TLESR є фізіологічним механізмом відрижки повітря, але при ожирінні частота та тривалість таких епізодів зростають. Це збільшує кислотну експозицію стравоходу (acid exposure time, AET), підвищує індекс DeMeester та сприяє формуванню як кислотних, так і змішаних рефлюксів [1, 3, 10].

Метаболічний фенотип суттєво модифікує моторні порушення. За даними Т. Не та ін., пацієнти з метаболічно нездоровим ожирінням мають більш виражене рефлюксне навантаження, нижчий тиск нижнього стравохідного сфінктера, більшу частоту неефективної моторики стравоходу (ineffective esophageal motility, IEM) та гірші показники стравохідного кліренсу порівняно з метаболічно здоровим ожирінням [10, 11]. Це означає, що ожиріння реалізує свій вплив не лише через механічний тиск, а й через метаболічно зумовлену дисфункцію гладеньком'язових клітин та ентеричної нервової системи.

Особливо показовим є фенотип метаболічно нездорової нормальної маси тіла. У таких пацієнтів механічне навантаження може бути мінімальним, однак інсулінорезистентність, дисліпідемія, системне запалення та вегетативна дисрегуляція здатні порушувати моторику стравоходу й підвищувати симптомність рефлюксу [8–10]. Ця група демонструє, що механічна модель ГЕРХ є недостатньою, якщо не враховувати метаболічну якість тканин.

Затримка спорожнення шлунка також бере участь у патогенезі ГЕРХ при ожирінні. Гіперінсулінемія, інсулінорезистентність і вегетативна дисфункція можуть послаблювати вагусний контроль моторики шлунка, що підвищує внутрішньошлунковий тиск і збільшує кількість рефлюкс-епізодів [19, 22]. Це особливо важливо для пацієнтів з метаболічним синдромом, у яких одночасно діють абдомінальний тиск, порушення моторики та системне запалення.

Ще одним механізмом є порушення діафрагмального компонента антирефлюксного бар'єра. Абдомінальне ожиріння збільшує ризик хіатальної грижі, а

саркопенічне ожиріння потенційно може посилювати механічну неспроможність стравохідного отвору діафрагми через втрату м'язової маси та тонуусу [4, 5]. Прямих даних щодо саркопенічного ожиріння й моторики стравоходу поки недостатньо, однак цей напрям має високу наукову перспективу, оскільки поєднує метаболічну та м'язову недостатність.

Метаболічний синдром і МАСХП як системне тло моторно-запального прогресування

Метаболічний синдром є не фоновим супутнім станом, а активним модифікатором перебігу ГЕРХ. Метааналіз S. Fu та ін. підтвердив, що метаболічний синдром асоціюється з більшою частотою ГЕРХ [15]. Великі популяційні дослідження також демонструють зв'язок між метаболічним синдромом, абдомінальним ожирінням, гіперглікемією, дисліпідемією та симптомами рефлюксу [13, 16].

Докази менделівської рандомізації свідчать, що генетична схильність до метаболічного синдрому та окремих його компонентів пов'язана з підвищеним ризиком ГЕРХ [17]. Це посилює аргумент на користь причинної ролі метаболічної дисфункції, а не лише випадкового поєднання двох поширених станів.

Метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП) також є важливим елементом цього патогенетичного ланцюга. Роботи X. Leng та ін. [18], I. Mikolasevic та ін. [19], M. Khosravifar та ін. [20] вказують, що МАСХП може бути асоційована з ГЕРХ навіть після корекції індексу маси тіла. Це дозволяє розглядати стеатотичну хворобу печінки як маркер системної метаболічної дисфункції, пов'язаної з інсулінорезистентністю, порушенням жовчано-кислотного обміну та хронічним запаленням.

У патогенетичному сенсі поєднання ожиріння, метаболічного синдрому та МАСХП може сприяти не лише кислотному, а й дуоденогастроезофагеальному рефлюксу. Жовчні кислоти, що потрапляють у стравохід разом із рефлюксатом, ушкоджують епітелій, підсилюють запальну відповідь і знижують ефективність стандартної кислотосупресивної терапії. Саме тому пацієнти з метаболічно нездоровим ожирінням і МАСХП часто потребують ширшої діагностичної оцінки, ніж лише емпіричне призначення інгібіторів протонної помпи.

Цитокиновий та гормональний дисбаланс у пацієнтів з ожирінням і ГЕРХ

При ожирінні вісцеральна жирова тканина є джерелом хронічного запалення низької інтенсивності. Адипоцити, макрофаги прозапального фенотипу, ендотеліальні клітини та імунні клітини жирової тканини продукують TNF- α , IL-6, IL-1 β та інші медіатори, які впливають як системно, так і локально на слизову оболонку стравоходу [12, 13].

TNF- α і IL-6 мають ключове значення для ушкодження слизового бар'єра. Вони змінюють експресію білків щільних контактів, підвищують проникність епітелію, посилюють оксидативний стрес і знижують репаративні можливості слизової оболонки [12, 24]. IL-1 β

додатково потенціює кислотно індукване ушкодження та може підвищувати чутливість епітелію до жовчних кислот. В умовах метаболічно нездорового ожиріння ці механізми діють одночасно, що пояснює більшу частоту ерозивного езофагіту та рефрактерності симптомів.

Протизапальна регуляція також порушується. Зниження IL-10 зменшує здатність імунної системи обмежувати прозапальну відповідь. За даними Y. Stepanov та ін., у пацієнтів з ГЕРХ і вісцеральним ожирінням зміни цитокинового профілю поєднуються з гормональними порушеннями та можуть бути пов'язані з тяжкістю клінічних проявів [21].

Адипокіновий дисбаланс є окремою важливою ланкою. Лептин при ожирінні підвищений і має прозапальні властивості. Він активує сигнальні шляхи, пов'язані з NF- κ B, стимулює продукцію прозапальних цитокинів і може посилювати проліферативну активність епітелію стравоходу [24, 25]. У контексті тривалої кислотно-жовчної агресії це створює умови не тільки для ерозій, а й для метапластичних змін.

Адипонектин, навпаки, має протизапальні та цитопротективні властивості. При метаболічно нездоровому ожирінні його рівень знижений, що позбавляє слизову оболонку одного з природних механізмів захисту. Низький адипонектин у поєднанні з високим лептином формує прозапальний адипокіновий профіль, який посилює кислотну чутливість і погіршує регенерацію епітелію [8, 13, 21].

Інсулінорезистентність є центральним гормонально-метаболічним механізмом. Вона впливає на моторику шлунка й стравоходу, погіршує нейрогуморальну регуляцію, сприяє хронічному запаленню та знижує репаративний потенціал слизової оболонки [19, 22, 23]. Вищі значення НОМА-IR описані у пацієнтів з ерозивними формами ГЕРХ порівняно з неерозивними, що підтверджує зв'язок інсулінорезистентності зі структурним ушкодженням [23].

Окрему увагу привертає FGF21, який розглядають як маркер метаболічного стресу. Його рівень підвищується при ожирінні, інсулінорезистентності та жировій хворобі печінки. Дані щодо прямої ролі FGF21 у патогенезі ГЕРХ поки обмежені, однак його зв'язок із прозапальним профілем і метаболічним навантаженням робить цей показник перспективним для подальших досліджень [28, 29].

Грелін і кортизол також можуть брати участь у модифікації перебігу ГЕРХ. Зниження греліну при ожирінні потенційно послаблює гастропротективні та прокінетичні ефекти, тоді як дисрегуляція кортизолу при хронічному стресі та метаболічному синдромі може поглиблювати порушення моторики й підвищувати кислотну чутливість [21, 24, 25]. Проте ці механізми потребують більш переконливого клінічного підтвердження.

Клітинні мішені та функціональні наслідки при різних метаболічних фенотипах

Різні метаболічні фенотипи ожиріння реалізують свій вплив на ГЕРХ через неоднакові клітинні мішені. Узагальнена патогенетична модель наведена в табл. 1.

Таблиця 1 — Клітинні мішені та функціональні наслідки при різних метаболічних фенотипах ожиріння у пацієнтів з ГЕРХ

Фенотип/стан	Ключові клітинні мішені	Провідні механізми	Функціональні наслідки при ГЕРХ	Джерело
Метаболічно нездорове ожиріння	Вісцеральні адипоцити, макрофаги M1, гладеньком'язові клітини НСС, ентеричні нейрони	Інсулінорезистентність, лептинова резистентність, ↑TNF-α, ↑IL-6, оксидативний стрес	Зниження тонуусу НСС, збільшення TLESR, підвищення АЕТ, зниження кліренсу, переважання ERD	[8–10, 13, 21]
Метаболічно здорове ожиріння	Адипоцити з відносно адаптивним фенотипом, AMPK-залежні шляхи, ендотелій	Збережена або помірно порушена інсулінова чутливість, відносно вищий адипонектин, обмежене запалення	Менша ймовірність тяжкого рефлюксного навантаження; частіше мінімальні прояви або NERD	[8, 9, 11]
Метаболічно нездорова нормальна маса тіла	Епітелій стравоходу, ентерична нервова система, нейрони ЦНС, гепатоцити	Прихована інсулінорезистентність, дисліпідемія, сенсорна гіперчутливість, вегетативна дисрегуляція	Симптом-домінантний перебіг, можлива патологічна АЕТ без вираженого механічного компонента	[8–10, 30]
Саркопенічне ожиріння	Міоцити, діафрагмальні м'язи, нейром'язові синапси, сполучна тканина стравохідного отвору діафрагми	Зниження м'язової маси й тонуусу, порушення підтримки антирефлюксного бар'єра, метаболічне запалення	Підвищення ризику хітальної грижі, змішані моторно-механічні варіанти ГЕРХ; напрям потребує вивчення	[4, 5, 25]
МНО у поєднанні з МАСХП	Гепатоцити, жовчні кислоти, епітелій стравоходу, клітини імунної відповіді	Порушення жовчнокислотного гомеостазу, дуоденогастроезофагальний рефлюкс, системне запалення	Хімічне ушкодження слизової оболонки, рефрактерність до інгібіторів протонної помпи, вища ймовірність ерозивних і ускладнених форм	[18–20, 24, 25]

Дані таблиці підтверджують, що модель ГЕРХ, орієнтована на фенотип, має не лише описове, а й патогенетичне значення. При метаболічно нездоровому ожирінні основною мішенню стає вісь «вісцеральна жирова тканина — системне запалення — моторика стравоходу — слизовий бар'єр». При метаболічно нездоровій нормальній масі тіла важливішими стають прихована інсулінорезистентність, сенсорна гіперчутливість і вегетативна дисрегуляція. При саркопенічному ожирінні центральним питанням є механічна й нейром'язова неспроможність антирефлюксного бар'єра.

Порушення структурної цілісності та бар'єрної функції слизової оболонки стравоходу

Мукозальний бар'єр стравоходу є останньою лінією захисту між рефлюксатом і підслизовими структурами. У здорових умовах його стійкість забезпечують багаточисельні плоский епітелій, щільні міжклітинні контакти, міжклітинна адгезія, локальна імунна регуляція, достатня мікроциркуляція та здатність до швидкої репарації. При ожирінні ці механізми поступово втрачають ефективність [24].

Однією з ранніх морфологічних ознак ушкодження є розширення міжклітинних просторів (dilated intercellular spaces, DIS). Воно полегшує проникнення іонів водню, пепсину та жовчних кислот у глибші шари слизової оболонки, що посилює больову чутливість і підтримує запалення навіть за відносно помірної кислотної експозиції [1, 24].

Прозапальні цитокіни порушують функцію білків щільних контактів, зокрема occludin і claudin-1. TNF-α

та IL-6 можуть запускати ендоцитоз і деградацію цих білків, унаслідок чого епітелій стає більш проникним. IL-1β посилює апоптоз епітеліальних клітин і знижує репаративну відповідь. У метаболічно нездорових фенотипах цей процес відбувається на тлі оксидативного стресу, що ще більше поглиблює бар'єрну недостатність [12, 13, 24].

Змішаний кислотно-жовчний рефлюкс є особливо агресивним для слизової оболонки. Жовчні кислоти ушкоджують клітинні мембрани, активують прозапальні сигнальні шляхи та можуть взаємодіяти з кислотним компонентом, формуючи більш глибоке ураження. У пацієнтів з ожирінням, метаболічним синдромом та МАСХП така комбінація є клінічно важливою, оскільки пояснює частину випадків рефрактерності до терапії інгібіторами протонної помпи [18–20, 24].

Порушення бар'єрної функції має значення не лише для симптомів і ерозій, а й для довгострокових ускладнень. Хронічне запалення, адипокіновий дисбаланс, лептин-асоційована проліферація, дефіцит адипонектину та повторні ушкодження слизової оболонки створюють передумови для метапластичних змін і розвитку стравоходу Барретта [24, 25]. Саме тому метаболічно нездорове ожиріння розглядається як стан, що потенційно підвищує не тільки частоту ГЕРХ, а й ризик її ускладненого перебігу.

Інструментальні маркери, що відображають патогенетичні механізми

Патогенетично орієнтована оцінка ГЕРХ у пацієнтів з ожирінням потребує використання інструментальних методів, які дозволяють побачити не тільки наявність

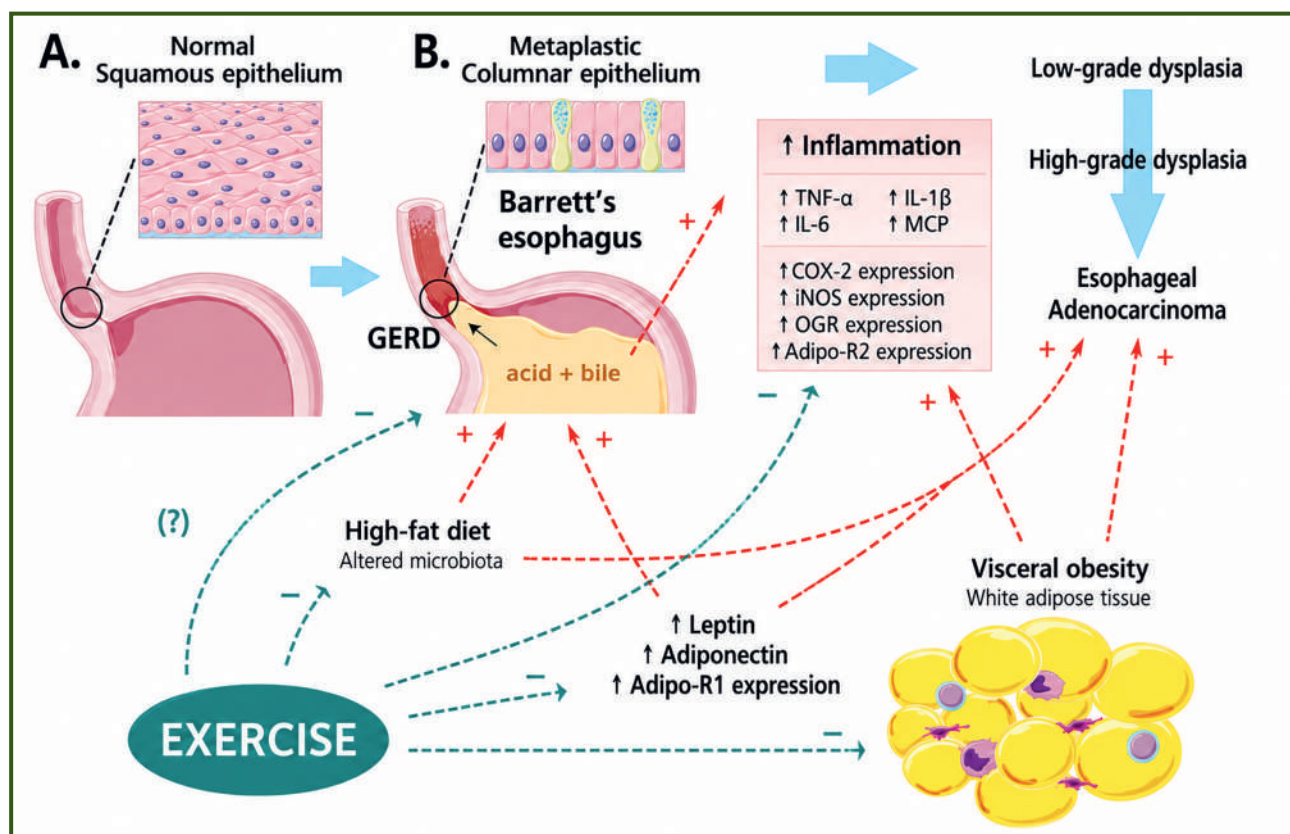


Рисунок 1 — Нормальний плоский епітелій стравоходу та гіпотетична модель прогресування ГЕРХ до стравоходу Барретта у пацієнтів з ожирінням. Джерело: Bilski та ін. (2022) [25]

симптомів, а й функціональний механізм їх формування. Ендоскопія дає змогу виявити ерозивний езофагіт, ускладнення та стравохід Барретта, але не пояснює природу симптомів при неерозивній формі. Тому важливого значення набувають високороздільна манометрія та 24-годинне імпеданс-рН-моніторування [10, 26, 27].

Високороздільна манометрія дозволяє оцінити тиск нижнього стравохідного сфінктера, інтегральну релаксацію, перистальтичну активність, ознаки ІЕМ та порушення стравохідного кліренсу. Імпеданс-рН-моніторування визначає АЕТ, кількість кислотних, слабкокислих і некислотних рефлюксів, зв'язок симптомів із рефлюкс-епізодами, а також пострефлюксну перистальтичну відповідь. PSPW-індекс і mean postural baseline impedance розглядаються як важливі маркери ефективності хімічного кліренсу та цілісності слизового бар'єра [26].

У пацієнтів з ожирінням ці методи мають особливу цінність, оскільки вони дають змогу розмежувати кислотозалежний, моторний, змішаний і гіперчутливий фенотипи. Це важливо для прогнозування відповіді на інгібітори протонної помпи, вибору додаткової терапії, корекції ваги, ведення метаболічних порушень і визначення потреби в подальшому ендоскопічному спостереженні.

Невирішені питання та перспективи подальших досліджень

Попри значний прогрес, низка питань залишається відкритою. Не існує єдиної валідованої класифікації

метаболічних фенотипів ожиріння для гастроентерологічної практики, що ускладнює порівняння результатів різних досліджень. Порогові значення вісцерального жиру, HOMA-IR, TyG-індексу, лептину, адипонектину та FGF21 для прогнозування тяжкого перебігу ГЕРХ також потребують уточнення.

Недостатньо вивченою залишається роль саркопнічного ожиріння. Потенційно цей фенотип може мати особливе значення для порушення діафрагмального компонента антирефлюксного бар'єра, формування хітальної грижі та неефективної моторики стравоходу, однак прямих клінічних доказів поки мало.

Перспективними є інтегральні дослідження, у яких одночасно оцінюватимуться склад тіла, маркери метаболічного синдрому, MACXP, цитокіновий та адипокіновий профілі, HRM, імпеданс-рН-моніторування, ендоскопічна картина та віддалені клінічні наслідки. Саме такий підхід може стати основою для створення прогностичних моделей рефрактерної та ускладненої ГЕРХ у пацієнтів з ожирінням.

Висновки

ГЕРХ у пацієнтів з ожирінням формується внаслідок поєднання механічних, моторних, імунometаболічних, гормональних і мукозально-бар'єрних механізмів. Підвищений внутрішньочеревний тиск є важливою, але не єдиною ланкою патогенезу.

Метаболічно нездорове ожиріння та метаболічно нездорова нормальна маса тіла асоціюються з найбільш несприятливим патогенетичним профілем: інсуліноре-

зистентністю, хронічним запаленням низької інтенсивності, дисбалансом лептину й адипонектину, підвищенням TNF- α , IL-6, IL-1 β та порушенням протизапальної регуляції.

Моторні порушення при ожирінні включають зниження тонуусу нижнього стравохідного сфінктера, збільшення частоти TLESR, неефективну моторику стравоходу, затримку спорожнення шлунка та зниження стравохідного кліренсу. Їхня вираженість залежить не лише від ІМТ, а й від метаболічного фенотипу.

Порушення слизового бар'єра стравоходу реалізується через ушкодження щільних контактів, розширення міжклітинних просторів, окисативний стрес, зниження репаративної здатності епітелію та посилення кислотно-жовчної агресії. Ці зміни пояснюють вищий ризик ерозивного езофагіту, рефрактерності та ускладненого перебігу ГЕРХ у метаболічно нездорових пацієнтів.

Патогенетично орієнтоване ведення пацієнтів з ГЕРХ і ожирінням має включати оцінку метаболічного фенотипу, ознак МС і МАСХП, складу тіла, інсуліно-резистентності та за показаннями функціональні методи дослідження стравоходу. Подальші дослідження мають бути спрямовані на створення валідованих моделей прогнозування рефрактерного та ускладненого перебігу ГЕРХ.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність будь-яких конфліктів інтересів і власних фінансових інтересів, які можуть бути витлумачені як вплив на результати або тлумачення рукопису.

Інформація про фінансування. Робота не мала окремого зовнішнього фінансування.

Список літератури

- Bertin L. et al. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Digestion*. 2025. P. 1-17. doi: 10.1159/000547023.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Page M.J. et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021. Vol. 372. P. n160. doi: 10.1136/bmj.n160.
- He T. et al. 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.
- He T. et al. 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.
- 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.
- He T. et al. 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.
- Опарін А.Г. та ін. Патолофізіологічні та біохімічно-молекулярні концепції коморбідного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ожиріння в осіб молодого віку. *Східно-європейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2024. № 2. С. 70-80. doi: 10.15407/internalmed2024.02.070.
- Stepanov Y. et al. 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.
- Mosychuk 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.
- Fu S. et al. 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.
- Hsu W.H. et al. 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.
- He T. et al. 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.
- 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.
- Mikolasevic I. 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.
- 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.
- 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.
- 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.

23. 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. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2017. Vol. 32(2). P. 139-144. doi: 10.15605/jafes.032.02.07.

24. Paris S. et al. Obesity and its effects on the esophageal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021. Vol. 321(3). P. G335-G343. doi: 10.1152/ajpgi.00199.2021.

25. Bilski J. et al. Role of Obesity, Physical Exercise, Adipose Tissue-Skeletal Muscle Crosstalk and Molecular Advances in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Int J Mol Sci.* 2022. Vol. 23(7). P. 3942. doi: 10.3390/ijms23073942.

26. 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.

27. 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.

28. Lu W., Li X., Luo Y. FGF21 in obesity and cancer: New insights. *Cancer Lett.* 2021. Vol. 499. P. 5-13. doi: 10.1016/j.canlet.2020.11.026.

29. Stepanov Y. et al. The role of fibroblast growth factor 21 in metabolic processes in patients with gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2024. Vol. 58(2). P. 87-92. doi: 10.22141/2308-2097.58.2.2024.600.

30. He M. et al. 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.

31. Chandran S. et al. 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.

Отримано/Received 15.05.2026

Рецензовано/Revised 22.06.2026

Прийнято до друку/Accepted 07.07.2026 ■

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.

Financial support. The work had no separate external funding.

O.M. Shevtsova

SI "Institute of Gastroenterology of NAMSU", Dnipro, Ukraine

Gastroesophageal reflux disease in patients with obesity: motor, immunometabolic and mucosal barrier mechanisms of progression. Part 2

Abstract. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in patients with obesity develops not only due to increased intra-abdominal pressure but also through a complex interaction of motor, immunometabolic, hormonal and mucosal barrier disturbances. The aim of this review was to summarize current evidence on the mechanisms of GERD progression in obese patients, focusing on mechanical and motor factors, cytokine and hormonal imbalance, impairment of the esophageal mucosal barrier and cellular targets in different metabolic obesity phenotypes. The article was prepared as a literature review with elements of a systematic search in PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect and Cochrane Library. Clinical, cohort, instrumental, review and meta-analytic studies evaluating the relationships between obesity, metabolic dysfunction, esophageal motility, acid exposure, cytokines, adipokines, hormonal regulators and structural integrity of the esophageal mucosa were

included. Current evidence indicates that in metabolically unhealthy obesity and metabolically unhealthy normal weight, the leading mechanisms include insulin resistance, leptin and adiponectin imbalance, activation of tumor necrosis factor α , interleukins and 1β , reduced anti-inflammatory regulation, impaired lower esophageal sphincter tone, increased transient lower esophageal sphincter relaxations, reduced esophageal clearance and disruption of epithelial tight junctions. Visceral adipose tissue acts as an active endocrine and immunometabolic organ linking systemic inflammation with local mucosal injury. These findings support a pathogenetically oriented approach to diagnosis, prediction of treatment refractoriness and prevention of GERD complications in obese patients.

Keywords: gastroesophageal reflux disease; obesity; esophageal motility; lower esophageal sphincter; cytokines; adipokines; insulin resistance; mucosal barrier; Barrett's esophagus

Діарея жовчних кислот як часта недооцінена причина хронічної діареї: сучасний підхід до ведення в практичних реаліях (огляд літератури)

Резюме. Однією з частих, але недодіагнованих і недооцінених причин хронічної діареї є мальабсорбція жовчних кислот (ЖК), яка наявна в 1 % світової популяції, зокрема в половини пацієнтів з розладами осі «кишечник — мозок» — синдромом подразненого кишечника з діареєю (СПК-Д) і функціональною діареєю (ФД). Незважаючи на існування низки діагностичних тестів для верифікації діареї ЖК (ДЖК; у деяких джерелах використовується термін «хологенна діарея»), більшість з них є недоступними для практичних лікарів у всьому світі, зокрема в Україні. Тому емпіричне призначення секвестрантів жовчних кислот, а саме холестираміну, є найбільш оптимальною та доцільною опцією, яка одночасно є діагностичним і лікувальним заходом. На жаль, недостатня обізнаність щодо частоти, причин та алгоритмів ведення пацієнтів з імовірною ДЖК призводить до незадовільних результатів лікування пацієнтів із хронічною діареєю та подальшого зниження якості їхнього життя. Тому в даній статті ми зробили огляд літератури з питань поширеності, механізмів розвитку, чинників ризику ДЖК, а також діагностичних і лікувальних можливостей в умовах реальної щоденної практики в Україні.

Ключові слова: огляд; жовчні кислоти; хронічна діарея; діарея жовчних кислот; секвестранти жовчних кислот; холестирамін

Вступ

Загальноприйняте визначення хронічної діареї вказує на наявність рідких випорожнень — типи 5–7 за Брістольською шкалою — понад 3 рази на добу тривалістю довше ніж 4 тижні [1]. Вона є однією з найчастіших причин звернення пацієнтів до лікарів первинної та вторинної ланки в їхній рутинній клінічній роботі, а її поширеність перевищує 5 % у загальній популяції [2, 3]. І якщо причинами гострої діареї є переважно гострі кишкові інфекції [4], то причин хронічної діареї є дуже велика кількість [5], що обумовлює діагностичні виклики, затримку у встановленні правильного діагнозу, у низці випадків — неправильну діагностику і, в кінцевому підсумку, невідповідне лікування [6]. Алгоритми та стратегії ведення пацієнтів із хронічною діареєю різняться, вони не є ідеальними і такими, що підходять для кожного конкретного пацієнта. До того ж часто наявне перехреснення декількох можливих причин, особливо функціональних та органічних [7], коли пацієнт класифікується як такий, що має функціональну діарею (ФД)

або синдром подразненого кишечника (СПК), а під їх маскою може додатково ховатися ще й інша причина симптомів. Однією з частих, але при цьому недодіагнованих і недооцінених причин є мальабсорбція жовчних кислот (ЖК), що веде до розвитку діареї ЖК (ДЖК) [8]. Огляду цієї причини, можливостей її діагностики та лікування, особливо в умовах обмежених ресурсів, буде присвячена дана стаття.

Епідеміологія, патофізіологія та класифікація ДЖК

На сьогодні вважається, що близько 1 % населення планети може страждати від ДЖК [9, 10]. А серед пацієнтів зі встановленими згідно з Римськими критеріями ФД і СПК з діареєю (СПК-Д) до 50 % мають ДЖК [11, 12]. Тобто практично кожен другий пацієнт з ФД і СПК-Д може бути недодіагнованим і недолікованим відносно ДЖК, яка є імовірною причиною персистенції симптомів і подальшого зниження якості життя пацієнтів [13].

Розглядаючи механізми й причини виникнення ДЖК, варто почати з того, що ЖК як основні складові жовчі утворюються в печінці з холестерину, надалі кон'югуються і виділяються безпосередньо в жовч [14, 15]. Після потрапляння в дванадцятипалу кишку (ДПК) понад 95 % первинних ЖК надалі реабсорбуються в кінцевих відділах клубової кишки, повертаючись назад по системі портальної вени в печінку, створюючи коло ентерогепатичної циркуляції ЖК [14, 16]. Однак невелика їх кількість потрапляє в товсту кишку, де біотрансформується завдяки кишковим бактеріям з утворенням менш водорозчинних вторинних ЖК, які виводяться з калом [17].

Загальновідомо, що основним завданням ЖК є забезпечення емульсифікації жирів і їх подальшого всмоктування [14]. Проте додатково вони можуть впливати на цілу низку рецепторів, модулюючи функції кишечника [18]: підвищують секрецію рідини, збільшують епітеліальну проникність [19], посилюють кишкову моторику [18, 20], збільшують вісцеральну чутливість [19]. І в нормальних фізіологічних умовах описані ефекти ЖК забезпечують стабільну секреторну, рухову та чутливу функції кишечника. Але якщо їх стає забагато, то такі ефекти переростають у патологічні і вже можуть призводити до розвитку симптомів ДЖК [21]. Причиною збільшення ЖК у кишечнику може бути або порушення їх реабсорбції, або надмірний синтез, що разом призводить до дисрегуляції ентерогепатичної циркуляції ЖК і виникнення ДЖК [22]. Перше пов'язане переважно з ураженням кінцевих відділів клубової кишки [23], генними мутаціями і порушенням функціонування ілеальних транспортерів ЖК [24]. Тоді як збільшення продукції ЖК виникає переважно через дисрегуляцію негативного зворотного зв'язку, у якому головну роль відіграє фактор FGF19 [25]. Додатково порушення складу кишкового мікробіому, представники якого відіграють не останню роль у трансформації первинних ЖК, теж може робити свій внесок у розвиток ДЖК [24, 26]. З огляду ці механізми на сьогодні у світовій літературі виділяється 4 типи ДЖК [22, 27, 28]:

1. Асоційована з ураженням клубової кишки: хвороба Крона, попередні резекції, променеве ураження.

2. Ідіопатична (первинна), асоційована з гіперпродукцією ЖК у печінці через порушений негативний зворотний зв'язок, генетичними мутаціями, кишковим дисбіозом і порушеною біотрансформацією ЖК. Цей тип переважно спостерігається в пацієнтів з ФД і СПК-Д і є, на жаль, найрідше діагностованим. Орієнтовно половина пацієнтів з неясною хронічною діареєю мають цей тип ДЖК [29].

3. Асоційована з неідеальними захворюваннями, що ведуть до мальабсорбції ЖК: целіакія, мікроскопічний коліт, хронічний панкреатит, попередня холецистектомія. Стосовно останньої систематичний огляд і метааналіз показали, що дві третини пацієнтів із хронічною діареєю після холецистектомії мають саме ДЖК [30]. Розуміння цього є вкрай важливим, зважаючи на велику кількість холецистектомій, що виконуються у світі щороку [31].

4. Асоційована з гіперпродукцією ЖК через конкретні причини: гіпертригліцеридемія, прийом метформіну, ожиріння, стеатотична хвороба печінки.

Діагностика ДЖК

Основним симптомом ДЖК є хронічна діарея. Проте нерідко пацієнти можуть скаржитись і на абдомінальний біль, здуття, невідкладні позиви до дефекації і навіть нетримання калу [32]. Багато з них через ці симптоми додатково відчувають потребу бути близько до туалету, що впливає на соціальне життя, його якість і, у кінцевому підсумку, на ментальний статус з ризиком виникнення депресії та тривоги [32]. Звичайно, дані симптоми є неспецифічними і можуть бути при багатьох захворюваннях. Більше того, вони в більшості випадків не супроводжуються симптомами «тривоги» (або «червоних прапорців»), мають «функціональні ознаки», і пацієнтам згідно з позитивною стратегією діагностики первинно встановлюється діагноз СПК-Д або ФД [33], які насправді часто маскують саме ДЖК. Тому діагностична затримка є частою і досягає 5 років у половини пацієнтів [32]. А частина пацієнтів, імовірно, залишається взагалі без діагнозу і, відповідно, лікування.

Серед **специфічних діагностичних тестів** виділяють умовно прямі й непрямі [22, 27, 34]. До перших відносять тести, що визначають екскрецію ЖК (рівні ЖК у випорожненнях), затримку ЖК у кишечнику ($^{75}\text{SeHCAT}$ -тест — тест із міченою $^{75}\text{селеном}$ гомоатаурохолевою кислотою) і синтез ЖК (сироваткові С4). Непрямим діагностичним тестом є оцінка ілеальної абсорбції ЖК шляхом визначення сироваткових рівнів FGF19.

Як золотий стандарт на сьогодні розглядається $^{75}\text{SeHCAT}$ -тест через його найбільшу діагностичну точність: його специфічність і чутливість перевищують 90 % [27, 35]. Це сцинтиграфічний метод, суть якого полягає у вимірюванні затримки синтетичної гомоатаурохолевої кислоти, міченої $^{75}\text{селеном}$, яка має таку саму швидкість абсорбції та екскреції, що й природна холева кислота. Для цього пацієнт має ковтнути капсулу із $^{75}\text{SeHCAT}$, і надалі декілька разів з інтервалом 7 діб відбувається сцинтиграфічне сканування. Рівні затримки (< 5 %, < 10 %, 15 %) корелюють з тяжкістю ДЖК [22]. У цілому тест є безпечним, однак він все одно несе невелике променеве навантаження, до того ж потрібне відповідне технічне обладнання і навчений персонал, через що він є доволі дорогим, а також потребує багато часу [22, 35]. Однак найбільшою його проблемою є недоступність навіть у розвинутих країнах: цей тест можна виконати в центрах третинної допомоги в деяких країнах Європи, Канаді, однак у США він недоступний, як і в нашій країні [22]. До того ж він не дозволяє виключити інші органічні причини хронічної діареї [22]. Тому його практичне застосування, незважаючи на те, що він є золотим стандартом, для більшості клініцистів у світі неможливе [27, 36].

На другому місці за діагностичною значущістю стоїть вимірювання в сироватці крові С4 — 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one [35], який відображає синтез ЖК у печінці. Збільшення його сироваткових рівнів > 48,9 нг/мл вказує на ДЖК [35, 37]. Однак даний маркер чутливий до добових коливань, тому вимагає забору зразка тільки до 09:00, а також може давати псевдопозитивні або псевдонегативні результати за наявності супутніх захворювань, при прийомі статинів тощо [22, 27]. Тому саме лише вимірювання С4 не рекомендоване для

діагностики ДЖК. Аналогічно до $^{75}\text{SeHCAT}$ -тесту воно є дорогим і недоступним для лікарів у багатьох країнах [22, 27], включно з Україною.

Іншим пов'язаним із С4 сироватковим діагностичним маркером ДЖК є FGF19, який непрямо вимірює реабсорбцію ЖК у клубовій кишці [22, 27]. У нормальних фізіологічних умовах всмоктування ЖК асоційоване з підвищенням у крові FGF19. Тоді як при ДЖК, навпаки, рівень FGF19 знижується, а рівень С4 підвищується. На жаль, як і С4, цей маркер залежний від добових коливань, кров має забиратись до 09:00, тест є малодоступним і дорогим [22, 27]. До того ж він має ще меншу діагностичну чутливість [38]. І загалом сироваткові маркери мають низьку точність, що обмежує їх практичне застосування на додачу до інших недоліків [22].

Прямим методом вимірювання екскреції ЖК є визначення їх кількісного та якісного вмісту у випорожненнях пацієнтів [22, 27, 39]. Пацієнт упродовж 4 діб має бути на дієті, що містить 100 г жиру, а далі впродовж 48 годин має збирати випорожнення, у яких потім буде визначатись загальна кількість ЖК, а також відсоток первинних і вторинних ЖК. Цей метод є більш поширеним і навіть може розглядатись як альтернатива $^{75}\text{SeHCAT}$ -тесту, якщо останній недоступний [22, 27]. У дослідженні із застосуванням цього тесту, яке проводилося на базі нашої кафедри за участі пацієнтів із СПК, нами було показано, що пацієнти із СПК-Д мали збільшену екскрецію ЖК загалом, а також первинних ЖК, що корелювало з вираженістю діареї, абдомінального болю та здуття [40]. Це додатково свідчило, що ДЖК часто маскується під СПК-Д. Однак варто зазначити, що, незважаючи на більшу доступність, цей тест не позбавлений недоліків. За нашими даними, на сьогодні в Україні можна виконати цей тест тільки в одній комерційній лабораторії, що не завжди фінансово доступно для пацієнта. До того ж саме виконання тесту вимагає затрат часу, є доволі незручним з огляду на тривалий збір випорожнень, а також він має невисоку чутливість [27]. Імовірно, цей тест більше підходить для наукових цілей [27]. Тому практичне використання його при щоденній роботі з пацієнтами є обмеженим.

Беззаперечно, кожен з описаних методів має свої переваги й недоліки і має інтерпретуватись лікарями обережно [22]. Однак, як уже зазначалося вище, найбільшими недоліками всіх методів є відносно велика вартість і вкрай низька доступність, що унеможлиблює застосування при рутинній роботі з пацієнтами. Тому альтернативними підходом, який одночасно є і діагностичним, і лікувальним, є емпіричне застосування секвестрантів жовчних кислот (СЖК), а саме холестираміну [22, 27, 41].

Емпіричне лікування секвестрантами жовчних кислот

Зважаючи на викладені вище обмеження, а часто і взагалі повну відсутність можливості виконання діагностичних тестів для підтвердження ДЖК, більшість міжнародних настанов рекомендують розглядати одразу емпіричне лікування СЖК, якщо тестування є недоступним [41–43]. Настанови Американської гастроентерологічної асоціації з діагностики ФД і СПК-Д [41] зазначають, що

в умовах обмеженої доступності комерційних аналізів можна розглянути емпіричне лікування СЖК для пацієнтів із хронічною діареєю. Схожа рекомендація звучить і в настанові Європейської гастроентерологічної асоціації та Європейської спілки нейрогастроентерології та моторики [42], де вказано, що діагноз ДЖК має розглядатись у всіх пацієнтів з неоясненою хронічною діареєю і має призначатись тестування або пробне лікування СЖК у разі недоступності тестів. А позиція Європейського консенсусу з мальабсорбції [43] викладена так: симптоматичних пацієнтів з резекцією термінального відділу клубової кишки/правобічною геміколектомією, холецистектомією, СПК-Д і ФД слід обстежити на наявність мальабсорбції ЖК; якщо тестування недоступне, слід розглянути можливість застосування СЖК. Ці позиції додатково підтверджуються й останнім оновленням Римських критеріїв, уже V перегляду (2026), у яких ще більшу роль відводять ДЖК [44]. У них зазначається, що хоча тестування на мальабсорбцію ЖК не рекомендується при початковій оцінці СПК, його слід розглянути, якщо це можливо, у пацієнтів із хронічною діареєю, які не реагують на стандартне лікування. Емпіричне лікування СЖК (наприклад, холестирамін, колесевелам, колестипол) протягом щонайменше 4 тижнів є доцільним, якщо тестування на ДЖК недоступне [44]. Тобто емпіричне лікування СЖК є не просто логічно доцільним, але й рекомендованим у всьому світі. Аргументами на користь цього підходу можуть бути такі [22]:

- 1) СЖК є ефективними в лікуванні ДЖК;
- 2) емпіричне лікування СЖК менш трудомістке та більш економічно ефективно, ніж підхід «тестування та лікування» за допомогою $^{75}\text{SeHCAT}$ -тесту;
- 3) стратегія емпіричного лікування дозволяє уникнути опромінення пацієнтів під час виконання діагностичних тестів;
- 4) діагностичні тести часто є недоступними, а терапія СЖК є єдиним варіантом для багатьох пацієнтів.

Варто зазначити, що в клінічних настановах як перша лінія лікування ДЖК рекомендується застосування саме холестираміну [45], який єдиний з усіх СЖК на сьогодні доступний в Україні — пмс-Холестирамін регуляр зі смаком апельсина. У зазначених настановах від Канадської асоціації гастроентерологів [45] рекомендовано, щоб саме холестирамін у першу чергу обирався серед усіх СЖК як ініціальна терапія для індукції клінічної відповіді при ДЖК. Це ґрунтується на проведених дослідженнях і систематичних оглядах, у яких після залучення загалом понад 800 пацієнтів було виявлено ефективність холестираміну в близько 70 % випадків ДЖК [46]. А в пацієнтів з ДЖК після холецистектомії ефективність холестираміну становила 79 % згідно з результатами систематичного огляду та метааналізу [30]. Що стосується дози холестираміну, то в клінічних дослідженнях застосовувались дози від 2 до 24 г на добу [45, 46]. У середньому застосовувалася доза 8 г на добу, яка могла бути розділена на 2 прийоми [22]. Аналогічно тривалість застосування препарату варіювала, становлячи від 2 тижнів до 44 місяців [22, 45]. У дослідженні, що проводилося на базі нашої кафедри [47], було показано ефективність 12-тижневого лікування холестираміном

(пмс-Холестирамін регуляр зі смаком апельсина) у дозі 4 г 2 рази на добу в зменшенні абдомінального болю, діареї, індексу тяжкості та вісцеральної чутливості в пацієнтів із СПК-Д. Згідно з позиціями Римських критеріїв V перегляду мінімальна тривалість лікування має становити 4 тижні [44]. А згідно з клінічною настановою Канадської асоціації гастроентерологів [45] дозування холестираміну має починатися з мінімальних доз із поступовим підвищенням дози для мінімізації побічних ефектів. Мінімальна доза доступного в нас препарату пмс-Холестирамін регуляр зі смаком апельсина становить 4 г, з можливим підвищенням до максимальної дози 24 г на добу [48]. Слід зазначити, що найбільший ефект від лікування буде наявний при довготривалому застосуванні холестираміну [22, 49]. На жаль, після відміни препарату нерідко трапляються рецидиви ДЖК з поверненням відповідних симптомів [45]. Звичайно, різні пацієнти потребуватимуть різних доз, тривалості та режиму прийому медикаменту. Комусь необхідний щоденний прийом, для когось підійде застосування «на вимогу» для контролю симптомів ДЖК [45]. Це все також залежить і від супутніх чинників, як-от причина ДЖК, тяжкість, коморбідність, прийом медикаментів, що можуть впливати на стан і частоту випорожнень [45]. Серед можливих побічних ефектів СЖК виділяють запор (який можна усунути зменшенням дози), здуття, збільшене виділення газів, нудоту, біль і тяжкість у животі [22, 27]. Тому, як уже згадувалося вище, для мінімізації побічних явищ рекомендована поступова титрація дози [45]. А при тривалому застосуванні, згідно зі згаданими вище клінічними настановами, варто рекомендувати застосування найнижчих доз, необхідних для контролю симптомів, включно з переривчастим лікуванням «на вимогу», що покращить прихильність пацієнтів до терапії [45]. СЖК можуть зменшувати абсорбцію інших медикаментів, а також жиророзчинних вітамінів, тому рекомендовано призначати їх із 2–4-годинним інтервалом щодо інших препаратів [22, 27].

Альтернативні методи лікування ДЖК

Окрім СЖК, зокрема холестираміну, який має найбільше доказів і рекомендований як перша лінія лікування ДЖК, досліджуються і інші потенційні молекули як можлива майбутня терапевтична опція при ДЖК [22, 27, 50]. Серед них можна відзначити агоністи рецептора FXR (наприклад, обетихолева кислота, tropifexor), які можуть зменшувати синтез ЖК в печінці; аналоги FGF19 (Aldaferrin), які також можуть зменшувати вироблення ЖК; змішані агоністи/антагоністи опіатних рецепторів (Eluxadoline); агоністи глюкагоноподібного пептиду 1 типу (ліраглутид), які можуть збільшувати реабсорбцію ЖК у тонкій кишці; модулятори кишкового мікробіому (наприклад, пробіотики) [22, 27]. Однак частина цих молекул ще досі на етапі досліджень, деякі відкликани з фармацевтичного ринку (обетихолева кислота) через ризики небезпечних побічних ефектів, більшість узагалі недоступна. Недостатність даних досліджень, зокрема щодо профілю безпеки, побічні явища та висока вартість уже наявних на ринку медикаментів обмежують їх практичне застосування, особливо з огля-

ду на їх off-label призначення. Тому подальші клінічні дослідження, включно з плацебо-контрольованими, необхідні для з'ясування ефекту та безпеки альтернативних лікувальних опцій для ДЖК.

Алгоритм ведення пацієнта з хронічною діареєю та підозрою на ДЖК

На основі проведеного огляду, а також з опорою на наявні алгоритми з літератури [22, 27, 44] нами запропонований такий покроковий алгоритм ведення пацієнта з хронічною діареєю при підозрі на ДЖК в Україні:

1. Оцінити явні фактори ризику ДЖК: попередня холецистектомія, захворювання клубової кишки (хвороба Крона, попередні резекції тощо), попередня променева терапія, резистентні до стандартного лікування ФД і СПК-Д.

2. У пацієнтів з ФД і СПК-Д, якщо не було виконано раніше, оцінити симптоми «червоних прапорців», загальний аналіз крові, фекальний кальпротектин, С-реактивний білок, IgA загальний та IgA до тканинної трансглутамінази для скринінгу на целиакію. За наявності відхилень в обстеженнях/згідно з віковими скринінгами — відповідна інвазивна діагностика (ендоскопія з біопсією тощо) та лікування.

3. За наявності факторів ризику ДЖК (крок 1) і за відсутності інших захворювань після базової діагностики (крок 2) — призначити холестирамін 4 г 1 раз на добу з поступовим підвищенням дози до 8 г на добу на 4 тижні. При недостатній клінічній відповіді — розглянути поступове збільшення дози кожні декілька діб до максимальної дози 24 г на добу, розділених на декілька прийомів.

4. При достатній клінічній відповіді розглядати пацієнта як такого, що має ДЖК, і продовжити лікування холестираміном тривало, розглянувши зменшення дози до мінімально необхідної для контролю симптомів. Можна розглядати лікування «на вимогу».

5. За відсутності відповіді на лікування — розглянути поглиблену діагностику на предмет інших захворювань, а також діагностичні тести на ДЖК у разі можливості їх виконання.

Висновки

ДЖК є поширеним, але рідко діагностованим захворюванням, що має бути запідозрене в усіх пацієнтів із хронічною діареєю, особливо при розладах осі «кишечник — мозок» (СПК-Д, ФД), ураженнях клубової кишки (хвороба Крона), після оперативних втручань на ілеоцекальній ділянці та холецистектомії. З огляду на обмежену доступність діагностичних тестів в Україні рекомендовано як діагностичний і водночас лікувальний крок застосовувати емпіричне лікування СЖК, а саме холестираміном, що є першою і найбільш доведеною лінією лікування ДЖК. Клінічна відповідь на холестирамін слугує діагностичним методом для ДЖК і є показанням для його тривалого застосування в різних режимах прийому для контролю симптомів.

Конфлікт інтересів. Стаття підготовлена за підтримки підприємства «Фармасайнс Україна Інк».

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена за підтримки підприємства «Фармасайнс Україна Інк».

Внесок авторів. Шипулін В.П., Неверовський А.В. — концепція та дизайн роботи, пошук даних літератури, написання й оформлення тексту статті.

Список літератури

1. Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition. *Gut*. 2018;67(8):1380-1399. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315909.
2. Ihara E, Manabe N, Ohkubo H, et al. Evidence-Based Clinical Guidelines for Chronic Diarrhea 2023. *Digestion*. 2024;105(6):480-497. doi: 10.1159/000541121.
3. Singh P, Mitsuhashi S, Ballou S, et al. Demographic and Dietary Associations of Chronic Diarrhea in a Representative Sample of Adults in the United States. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(4):593-600. doi: 10.1038/ajg.2018.24.
4. Meisenheimer ES, Epstein C, Thiel D. Acute Diarrhea in Adults. *Am Fam Physician*. 2022;106(1):72-80.
5. Descoteaux-Friday GJ, Shrimanker I. Chronic Diarrhea. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544337>.
6. Törnblom H, Simrén M. Mistakes in the management of unexplained diarrhoea and how to avoid them. *UEG Education*. 2022;22:16-19.
7. Hiner GE, Walters JR. A practical approach to the patient with chronic diarrhoea. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(2):124-126. doi: 10.7861/clinmed.2021-0028.
8. Fernández-Bañares F, Accarino A, Balboa A, et al. Diarrea crónica: definición, clasificación y diagnóstico [Chronic diarrhoea: Definition, classification and diagnosis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(8):535-559. doi: 10.1016/j.gastrohep.2015.09.018.
9. Camilleri M. Bile Acid diarrhea: prevalence, pathogenesis, and therapy. *Gut Liver*. 2015;9(3):332-339. doi: 10.5009/gnl14397.
10. Kärhus ML, Ellegaard AM, Winther-Jensen M, Hansen S, Knop FK, Kärhus LL. The Epidemiology of Bile Acid Diarrhea in Denmark. *Clin Epidemiol*. 2023;15:1173-1181. doi: 10.2147/CLEP.S442054.
11. Flores V, Martínez-Lozano H, Bighelli F, et al. Prevalence of biliary acid malabsorption in patients with chronic diarrhoea of functional characteristics: a prospective study. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):56. doi: 10.1186/s12876-021-01637-4.
12. Shiha MG, Ashgar Z, Fraser EM, Kurien M, Aziz I. High prevalence of primary bile acid diarrhoea in patients with functional diarrhoea and irritable bowel syndrome-diarrhoea, based on Rome III and Rome IV criteria. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100465. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100465.
13. Camilleri M, BouSaba J. New Developments in Bile Acid Diarrhea. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2023;19(9):520-537.
14. Di Ciaula A, Garruti G, Lunardi Baccetto R, et al. Bile Acid Physiology. *Ann Hepatol*. 2017;16(Suppl. 1: s3-105.):s4-s14. doi: 10.5604/01.3001.0010.5493
15. Chiang JYL, Ferrell JM. Bile Acids as Metabolic Regulators and Nutrient Sensors. *Annu Rev Nutr*. 2019;39:175-200. doi: 10.1146/annurev-nutr-082018-124344.
16. Stellaard F, Lütjohann D. Dynamics of the enterohepatic circulation of bile acids in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;321(1):G55-G66. doi: 10.1152/ajpgi.00476.2020.
17. Gujzor DV, Quinn RA. Review: microbial transformations of human bile acids. *Microbiome*. 2021;9(1):140. Published 2021 Jun 14. doi: 10.1186/s40168-021-01101-1.
18. Ticho AL, Malhotra P, Dudeja PK, Gill RK, Alrefai WA. Bile Acid Receptors and Gastrointestinal Functions. *Liver Res*. 2019;3(1):31-39. doi: 10.1016/j.livres.2019.01.001.
19. Min YW, Rezaie A, Pimentel M. Bile Acid and Gut Microbiota in Irritable Bowel Syndrome. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2022;28(4):549-561. <https://doi.org/10.5056/jnm22129>.
20. Alemi F, Poole DP, Chiu J, et al. The receptor TGR5 mediates the prokinetic actions of intestinal bile acids and is required for normal defecation in mice. *Gastroenterology*. 2013;144(1):145-154. doi: 10.1053/j.gastro.2012.09.055.
21. Camilleri M, Vijayvargiya P. The Role of Bile Acids in Chronic Diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(10):1596-1603. doi: 10.14309/ajg.0000000000000696.
22. Barbara G, Bellini M, Portincasa P, et al. Bile acid diarrhea in patients with chronic diarrhea. Current appraisal and recommendations for clinical practice. *Dig Liver Dis*. 2025;57(3):680-687. doi: 10.1016/j.dld.2024.12.019.
23. Ticho AL, Malhotra P, Dudeja PK, Gill RK, Alrefai WA. Intestinal Absorption of Bile Acids in Health and Disease. *Compr Physiol*. 2019;10(1):21-56. doi: 10.1002/cphy.c190007.
24. Marasco G, Cremon C, Barbaro MR, et al. Pathophysiology and Clinical Management of Bile Acid Diarrhea. *J Clin Med*. 2022;11(11):3102. doi: 10.3390/jcm11113102.
25. Chang C, Jiang J, Sun R, Wang S, Chen H. Downregulation of Serum and Distal Ileum Fibroblast Growth Factor19 in Bile Acid Diarrhoea Patients. *Dig Dis Sci*. 2022;67(3):872-879. doi: 10.1007/s10620-021-07042-x.
26. Xu Y, Jing H, Wang J, et al. Disordered Gut Microbiota Correlates With Altered Fecal Bile Acid Metabolism and Post-cholecystectomy Diarrhea. *Front Microbiol*. 2022;13:800604. doi: 10.3389/fmicb.2022.800604.
27. Di Ciaula A, Khalil M, Baffy G, Portincasa P. Advances in the pathophysiology, diagnosis and management of chronic diarrhoea from bile acid malabsorption: a systematic review. *Eur J Intern Med*. 2024;128:10-19. doi: 10.1016/j.ejim.2024.07.008.
28. Camilleri M. BAD on the Runs: Improved Diagnosis of Idiopathic Bile Acid Diarrhea. *Dig Dis Sci*. 2022;67(3):745-747. doi: 10.1007/s10620-021-07044-9.
29. Vijayvargiya P, Gonzalez Izundegui D, Calderon G, Tawfic S, Batbold S, Camilleri M. Fecal Bile Acid Testing in Assessing Patients With Chronic Unexplained Diarrhea: Implications for Healthcare Utilization. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(7):1094-1102. doi: 10.14309/ajg.0000000000000637.
30. Ruiz-Campos L, Gisbert JP, Ysamat M, et al. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption and response to colestyramine in patients with chronic watery diarrhoea and previous cholecystectomy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(3):242-250. doi: 10.1111/apt.15099.
31. Asad U, Wang CF, Jones MW. Laparoscopic Cholecystectomy. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 2, 2025.
32. Bannaga A, Kelman L, O'Connor M, Pitchford C, Walters JR, Arasaradnam RP. How bad is bile acid diarrhoea: an online survey of patient-reported symptoms and outcomes. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000116. doi: 10.1136/bmjgast-2016-000116.
33. Sciumè GD, Berti G, Lambiase C, et al. Misinterpreting Diarrhea—Predominant Irritable Bowel Syndrome and Functional Diarrhea: Pathophysiological Highlights. *J Clin Med*. 2023;12(18):5787. doi: 10.3390/jcm12185787.

34. Hughes LE, Ford C, Brookes MJ, Gama R. Bile acid diarrhoea: Current and potential methods of diagnosis. *Ann Clin Biochem.* 2021;58(1):22-28. doi: 10.1177/0004563220966139.
35. Lyutakov I, Ursini F, Penchev P, et al. Methods for diagnosing bile acid malabsorption: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):185. doi: 10.1186/s12876-019-1102-1.
36. Kärhus ML, Brønden A, Forman JL, et al. Safety and efficacy of liraglutide versus colesvelam for the treatment of bile acid diarrhoea: a randomised, double-blind, active-comparator, non-inferiority clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(10):922-931. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00198-4.
37. Battat R, Duijvestein M, Vande Casteele N, et al. Serum Concentrations of 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one Are Associated With Bile Acid Diarrhea in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(13):2722-2730.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.012.
38. Pattni SS, Brydon WG, Dew T, et al. Fibroblast growth factor 19 in patients with bile acid diarrhoea: a prospective comparison of FGF19 serum assay and SeHCAT retention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(8):967-976. doi: 10.1111/apt.12466.
39. Vijayvargiya P, Camilleri M, Chedid V, et al. Analysis of Fecal Primary Bile Acids Detects Increased Stool Weight and Colonic Transit in Patients With Chronic Functional Diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(5):922-929.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2018.05.050.
40. Polishchuk S, Neverovskiy A, Shypulin V. Alterations of bile acid metabolism in patients with functional bowel disorders: a case-control study. *Prz Gastroenterol.* 2023;18(4):442-448. doi: 10.5114/pg.2023.133062.
41. Smalley W, Falck-Ytter C, Carrasco-Labra A, Wani S, Lytvyn L, Falck-Ytter Y. AGA Clinical Practice Guidelines on the Laboratory Evaluation of Functional Diarrhea and Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome in Adults (IBS-D). *Gastroenterology.* 2019;157(3):851-854. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.004.
42. Savarino E, Zingone F, Barberio B, et al. Functional bowel disorders with diarrhoea: Clinical guidelines of the United European Gastroenterology and European Society for Neurogastroenterology and Motility. *United European Gastroenterol J.* 2022;10(6):556-584. doi: 10.1002/ueg2.12259.
43. Lenti MV, Hammer HF, Tachei I, et al. European Consensus on Malabsorption-UEG & SIGE, LGA, SPG, SRGH, CGS, ESPCG, EAGEN, ESPEN, and ESPGHAN. Part 1: Definitions, Clinical Phenotypes, and Diagnostic Testing for Malabsorption. *United European Gastroenterol J.* 2025;13(4):599-613. doi: 10.1002/ueg2.70012.
44. Corsetti M, Shin A, Lacy BE, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2026;170(6):1261-1282. doi: 10.1053/j.gastro.2026.02.003.
45. Sadowski DC, Camilleri M, Chey WD, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline on the Management of Bile Acid Diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(1):24-41.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.062.
46. Wilcox C, Turner J, Green J. Systematic review: the management of chronic diarrhoea due to bile acid malabsorption. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(9):923-939. doi: 10.1111/apt.12684.
47. Polishchuk S, Neverovskiy A. Efficacy of bile salt hydrolase synthesizing probiotic bacteria in the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea. *GASTRO [Internet].* 2023 Jun. 22 [cited 2026 Jun. 16];57(2):108-14. <https://gastro-journal.com/index.php/journal/article/view/540>.
48. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу пмс-Холестирамін регулар зі смаком апельсина. Державний реєстр лікарських засобів. 2006.
49. Schieppatti A, Bossert I, Cincotta M, et al. Comparison between SeHCAT test and clinical response to cholestyramine in patients with chronic diarrhea and high suspicion of bile acid malabsorption: A single-center prospective study. *J Dig Dis.* 2024;25(5):279-284. doi: 10.1111/1751-2980.13289.
50. Merza N, Saab O, Nawras Y, et al. Evaluation of Alternative Treatment Strategies for Bile Acid Malabsorption in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Network Meta-Analysis. *J Clin Med Res.* 2024;16(2-3):33-45. doi: 10.14740/jocmr5007.

Отримано/Received 23.06.2026

Рецензовано/Revised 30.07.2026

Прийнято до друку/Accepted 25.08.2026 ■

Information about authors

Vadym Shypulin, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of internal medicine with a course in gastroenterology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: shypulin@icloud.com; <https://orcid.org/0000-0002-6780-130X>

Artem Neverovskiy, MD, PhD, Associate Professor of the Department of internal medicine with a course in gastroenterology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: artemneverovskiy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2618-6347>

Conflicts of interests. The article was prepared with the support of the Enterprise "Pharmascience Ukraine Inc."

Information about funding. The article was prepared with the support of the Enterprise "Pharmascience Ukraine Inc."

Authors' contribution. V.P. Shypulin, A.V. Neverovskiy — concept and design of the work, literature search, writing and formatting the text of the article.

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

Bile acid diarrhea as a common underestimated cause of chronic diarrhea: a modern approach to management in practical realities (literature review)

Abstract. One of the common, but underdiagnosed and underestimated causes of chronic diarrhea is bile acid malabsorption, which is present in 1 % of the world's population, including half of patients with disorders of the gut-brain axis — irritable bowel syndrome with diarrhea and functional diarrhea. Despite the existence of several diagnostic tests for the verification of bile acid diarrhea (BAD) (some sources use the term "chologenic diarrhea"), most of them are inaccessible to practicing physicians worldwide, including in Ukraine. Therefore, the empirical prescription of bile acid sequestrants, namely cholestyramine, is the most optimal and appropriate

option, which is simultaneously a diagnostic and therapeutic intervention. Unfortunately, little awareness of the frequency, causes and algorithms for managing patients with probable BAD leads to unsatisfactory treatment outcomes in patients with chronic diarrhea and a further decrease in their quality of life. Therefore, in this article, we conducted a literature review that reveals the issues of prevalence, mechanisms of development, risk factors of BAD, as well as diagnostic and treatment options in real daily practice in Ukraine.

Keywords: review; bile acids; chronic diarrhea; bile acids diarrhea; bile acid sequestrants; cholestyramine

УДК 614(477.63/.64)+663.4(091)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.60.3.2026.743>

Чабан М.П.¹, Шевцова З.І.², Гапонов В.В.³

¹ Дніпропетровська обласна універсальна наукова бібліотека ім. Первоучителів слов'янських Кирила і Мефодія, м. Дніпро, Україна

² ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

³ Дніпровський державний медичний університет МОЗ України, м. Дніпро, Україна

Олександр Яворський: лікар — дослідник броварства

Резюме. У статті висвітлено життєвий шлях і професійну діяльність знаного санітарного лікаря Придніпров'я кінця XIX — початку XX століття Олександра Івановича Яворського. Він багато років очолював Катеринославську міську санітарну комісію, активно впроваджував санітарну статистику і соціально-гігієнічні дослідження в практику санітарної служби земства. Дослідник зробив значний внесок у розвиток контролю за санітарно-епідеміологічним режимом на промислових об'єктах, зокрема пов'язаних із броварством.

Ключові слова: Олександр Яворський; санітарний лікар; санітарно-протиепідемічна служба; гласний Думи; броварство (пивоваріння); Катеринославщина — Дніпропетровщина



Герб дворян Яворських



Санітарний лікар Олександр Яворський

Згадаймо знаного санітарного лікаря Придніпров'я кінця XIX — початку XX століття Олександра Івановича Яворського. Цей медик зробив значний внесок у розвиток санітарної служби й особливо контролював санітарно-епідеміологічний режим на промислових об'єктах.

Походження та освіта

Олександр Яворський народився в 1858 році в родині військовослужбовця (овер-офіцера), православний. Наведено опис герба Яворських із Загального гербовника. У щиті, що має блакитне поле, посередині зображені дві

© «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.

восьмикутні золоті зірки, між них срібна стріла і внизу неї срібний півмісяць, рогами вгору повернутий. Щит увінчаний дворянським шоломом із дворянською на ньому короною і трьома страусовими перами, крізь які видно срібну стрілу, яка летить у ліву сторону. Намет блакитний, підкладений сріблом.

У 1877 році юнак скінчив Катеринославську класичну гімназію. Медичну освіту здобув у Харківському університеті. Лікарем став у 1884 р. Його життєвий і професійний шлях пов'язаний з Катеринославом.

На початку промислового розвитку і збільшення кількості населення санітарно-епідемічний стан у місті значно погіршився. У 1879 році міська Дума заснувала санітарну комісію, а пізніше — відділ управи, який не тільки вивчав санітарний стан, а й вживав необхідних заходів щодо збереження громадського здоров'я мешканців Катеринослава.

У 1889 році Олександра Яворського призначили на посаду санітарного лікаря міста. Особливо хвилювала нашого героя своєчасна діагностика і лікування інфекційних захворювань. До найпоширеніших і найтяжчих інфекційних хвороб на той час належали: туберкульоз, тифи (черевний і висипний), холера, віспа. У дітей переважали скарлатина, коклюш, дифтерія.

У Катеринославській санітарній комісії

1890 року Олександр Іванович став головою Катеринославської міської санітарної комісії. Він активно впроваджував санітарну статистику і соціально-гігієнічні дослідження в практику санітарної служби земства Катеринославської губернії. Господарі закладів харчування повинні були регулярно записувати необхідну статистичну інформацію в спеціально затверджені таблиці. Відомості надходили до санітарної комісії щомісячно. У його обов'язки городового лікаря входило складання медико-поліцейських актів і протоколів при виявленні санітарних і протиепідемічних порушень [1].

Його статті про смертність, народжуваність, захворюваність публікувались у місцевій періодичній пресі. Так, у 1891 році була надрукована його робота «Краткий очерк деятельности Екатеринославской городской санитарной комиссии за 1889 год». З документа випливає, що фактичний нагляд за санітарною частиною Катеринослава був зосереджений у міській виконавчій санітарній комісії. Очолював її голова на громадських засадах, до складу входили санітарний лікар, поліцейський чиновник і двоє санітарних наглядачів [2].

Санітарний контроль за пивоварінням

У тому ж році в друкарні губернського правління вийшла брошура Олександра Яворського «Пиво пить или не пить». Дозвіл на друкування дала київська цензура ще 20 жовтня 1889 року.

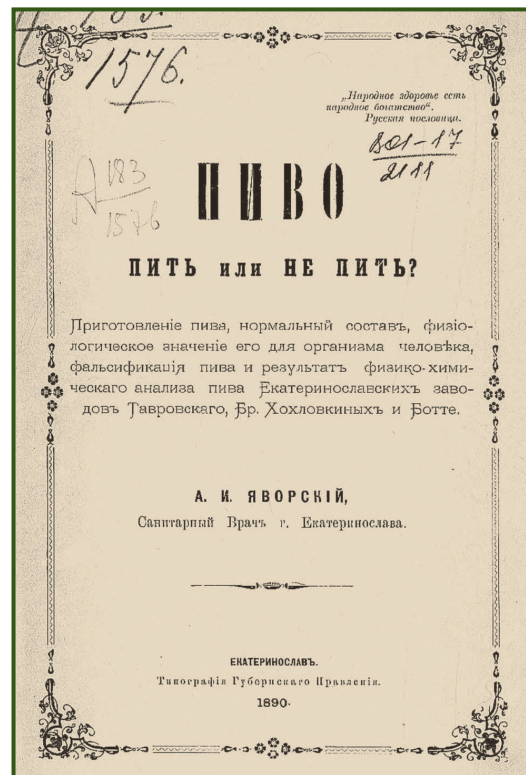
Як відомо, пиво — алкогольний напій, отримуваний шляхом бродіння. За популярністю це третій напій у світі, після води та чаю. З позиції санітарного лікаря О.І. Яворський дав характеристику різним видам пива і процесу його виробництва, тобто пивоварінню (броварству). Особливу увагу автор брошури приділив охоло-



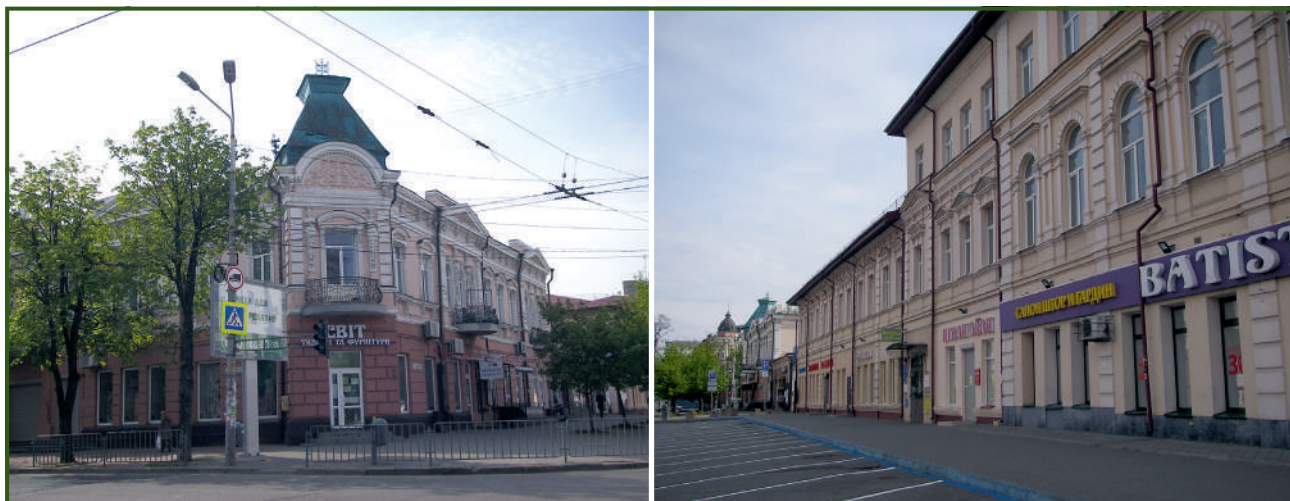
Реклама продукції броварні
«Спадкоємці Ф.Ф. Боте»



Зразки пляшок заводу Ф. Боте



Обкладинка брошури О.І. Яворського
«Пиво пить или не пить»



Будівлі колишньої броварні Ф. Боте в Катеринославі
Сучасне фото

дження сула як процесу, що є найбільш небезпечним щодо зараження. Медик надав цікаву інформацію про різні види фальсифікації цього напою, зокрема заміну солоду цукром або використання саліцилової кислоти як консерванту. Специфічного аромату й гіркоти пиву надає хміль, а також здатність до піноутворення. Окреме місце в дослідженні Яворського посідала характеристика різних видів пива, дотримання санітарно-гігієнічних норм при його виробництві на броварних заводах Катеринослава, зокрема Тавровського, братів Хохловкіних і Боте. Порушень при пивоварінні на цих об'єктах санітарний лікар не виявив [3].

Підприємець Фердинанд Боте заснував пивоварний завод у 1873 році на Озерній площі Катеринослава. Технологію виготовлення пива тримали у великій таємниці. У 1911 році товариство пивоварного заводу «Наследники Ф.Ф. Боте» випускало пиво різних марок: «Империял», «Пильзенское», «Венское», «Бок-бир». Продукція заводу була особливо популярна в Маріуполі, Олександрівську, Луганську, Новомосковську, Ростові-на-Дону та інших містах. Цікава подальша доля цього пивоварного закладу, з яким пов'язані різні легенди. Розташований спочатку на околиці Катеринослава, із часом завод опинився майже в густонаселеній частині, недалеко від центрального ринку «Озерний». Поруч швидко зводили житлові будинки. Не стало санітарно-захисної зони, технологічне устаткування не відповідало сучасним вимогам. Не витримувався необхідний технологічний режим, особливо в бродильному відділенні. Це погіршувало бактеріологічні показники готової продукції та якості пива. Влада міста і санітарна служба прийняли рішення закрити завод, що було виконано тільки в липні 1984 року. Нині в колишньому будинку пивзаводу за адресою: проспект Дмитра Яворницького, 111, діють різні офіси, крамниці, зокрема тканин.

Щодо впливу пива на організм людини. Вживання цього алкогольного напою в незначних дозах і нерегулярно не впливає негативно на організм. Пиво навіть визнане корисним як продукт, що доповнює їжу. Проте систематичне вживання цього напою, навіть у не-

лікій кількості, спричиняє розвиток жирової хвороби печінки (стеатогепатозу), гепатиту та цирозу.

Повернемося до нашого героя. Олександр Яворський — дворянин Катеринославського повіту, губернський секретар. У 1888 році він володів у повіті 76,5 десятини землі, у 1890 році — 78,85 десятини. А ще мав у селі Агафіївка Криничанської волості 79 десятин. На 1897 рік лікар був гласним міської Думи, у 1905 році став колезьким радником. Катеринославську санітарну комісію очолював до 1917 року.

Олександр Іванович проживав із дружиною Наталією Петрівною (у дівоцтві Клейн) у Катеринославі. Її дід, Михайло Петрович Клейн, був спадковим дворянином Катеринославського повіту, колезьким секретарем (1860), підполковником (1801), предводителем дворянства в 1799—1803 роках. Найстарший з його численних дітей Петро (тесть лікаря) теж виявився заможним поміщиком, засідателем Катеринославського повітового суду [4].

Отже, вивчення багатогранної діяльності санітарного лікаря Олександра Яворського сприяє популяризації медиків Придніпров'я.

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

Список літератури

1. Белецкая Э.Н., Гужва З.Г., Онул Н.М. Санитарно-профилактическое направление земской медицины в Екатеринославской губернии. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2013. С. 47-50.
2. Гужва З.Г. История глазами санитарного врача. Дн.: УкО ИМА-прес, 1998. 208 с.
3. Яворский А.И. Пиво пить или не пить. Екатеринослав, 1890. 38 с.
4. Заруба В.Н. Дворяне Екатеринославской губернии. Д.: Лира, 2016. С. 212-213, 548.

Отримано/Received 10.07.2026
Рецензовано/Revised 07.08.2026
Прийнято до друку/Accepted 22.08.2026 ■

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. Chaban¹, Z.I. Shevtsova², V.V. Gaponov³

¹ Dnipropetrovsk Regional Universal Scientific Library named after the first Slavic Teachers Cyril and Methodius, Dnipro, Ukraine

² SI "Institute of Gastroenterology of NAMSU", Dnipro, Ukraine

³ Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Oleksandr Yavorskyi: a doctor — a researcher of brewing

Abstract. The article highlights the life path and professional activities of one of the famous sanitary doctors of the Dnieper region of the late 19th and early 20th centuries, Oleksandr Ivanovych Yavorskyi. For many years, he headed the Katerynoslav city sanitary commission, actively introduced sanitary statistics, social and hygienic research into the practice of the zemstvo sanitary service. The

researcher made a significant contribution to the development of control over the sanitary and epidemiological regime at industrial facilities, in particular, those related to brewing.

Keywords: Oleksandr Yavorskyi; sanitary doctor; sanitary and anti-epidemic service; member of the city Duma; brewing; Katerynoslav-Dnipropetrovsk region

За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «XIV наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»

11–13 червня 2026 р. Державною установою «Інститут гастроентерології НАМН України» та ГС «Асоціація по вивченню та лікуванню хвороб органів травлення в Україні» проведено науково-практичну конференцію з міжнародною участю «XIV наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології». Захід відбувся у змішаному форматі з онлайн-трансляцією протягом трьох днів. Конференція була включена до Реєстру заходів безперервного професійного розвитку 2026 року; її загальна тривалість становила 19 астрономічних, або 25 академічних, годин. Науковий керівник конференції — директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, голова ГС «Асоціація по вивченню та лікуванню хвороб органів травлення в Україні» **Юрій Миронович Степанов**.



Відкриття XIV наукової сесії розпочалося з привітання президента Національної академії медичних наук України, академіка НАН та НАМН України, доктора медичних наук, професора **Василя Васильовича Лазовишина**. До наукової програми долучилися провідні фахівці з Дніпра, Києва, Полтави, Львова, Харкова, Вінниці, Тернополя, Чернівців, Ужгорода, Одеси, Кривого Рогу, а також міжнародний експерт із Сантьяго-де-Компостела (Іспанія).

Наукова програма XIV наукової сесії була побудована як послідовний перехід від фундаментальних і технологічних новацій до практичних алгоритмів ведення пацієнтів і відображала прагнення поєднати безперервну медичну освіту з обговоренням клінічної практики. Програма охоплювала шість пленарних засідань, окремий сателітний симпозіум і спеціальний формат прямого включення з операційних ДУ «Інститут гастро-

ентерології НАМН України». Пленарні блоки модерували провідні українські гастроентерологи, гепатологи, терапевти, хірурги й фахівці суміжних спеціальностей. Така побудова дала змогу послідовно представити як результати роботи інституту, так і актуальні питання клінічної гастроентерології — від високотехнологічної діагностики до ведення пацієнтів із коморбідністю, ускладненнями хронічних захворювань і функціональними розладами. Значна частина доповідей була сконцентрована навколо практичного вибору: кого і як обстежувати, як стратифікувати ризик, коли змінювати терапевтичну стратегію та як оцінювати не лише органні прояви, але й функціональний стан пацієнта.

Упродовж шести пленарних засідань і сателітного симпозіуму було представлено понад 60 доповідей, клінічних розборів та експертних повідомлень. Наскрізними темами конференції стали метаболічно

асоційована стеатотична хвороба печінки, медикаментозна ураження печінки й шлунково-кишкового тракту, розлади взаємодії кишечник — мозок, екзокринна недостатність підшлункової залози, запальні захворювання кишечника, роль мікробіоти у розвитку гастроентерологічних захворювань, сучасна ендоскопічна та функціональна діагностика, персоналізація терапії, а також проблеми поліморбідності й оцінювання функціонування пацієнта.

Перше пленарне засідання «Від теоретичної науки до клінічної практики. Здобутки ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» було присвячене власним науково-практичним напрацюванням інституту й новим діагностичним технологіям. Кандидат медичних наук **Сергій Олександрович Тарабаров** представив клінічні випадки застосування манометрії високої роздільної здатності як критерію вибору лікувальної тактики при розладах моторики стравоходу. Доктор медичних наук **Володимир Ізотович Діденко** розглянув значення кишкової мікробіоти при синдромі подразненого кишечника та проблему вибору пробіотики. Завідувачка відділу мініінвазивних ендоскопічних втручань та інструментальної діагностики, доктор медичних наук **Наталія Вікторівна Пролом** зосередила увагу на можливостях сучасної ендоскопічної ультразвукової сонографії в діагностиці підслизових утворень шлунка. Отже, уже на початку сесії було окреслено один із ключових векторів конференції — підвищення точності клінічних рішень за рахунок сучасної функціональної та ендоскопічної діагностики.

Хірургічний напрям першого засідання був представлений доповіддю доктора медичних наук **Олександра Михайловича Бабія** та кандидата медичних наук **Олександра Валерійовича Зеленьюка**, присвяченою менеджменту гігантської грижі стравохідного отвору діафрагми, ускладненої заворотом шлунка та синдромом Кемерона у військовослужбовця. Педіатричний блок представила доктор медичних наук **Наталія Юріївна Завгородня**, яка винесла на обговорення роль фруктози як метаболічного драйвера МАСХП у дітей, її патогенетичне значення та клінічні наслідки. Кандидат медичних наук **Марина Валеріївна Стойкевич** завершила засідання оглядом новітніх технологій у діагностиці запальних захворювань кишечника, розглянула можливості застосування сучасних біомаркерів та штучного інтелекту, які створюють засади для ранньої стратифікації ризику, визначення клінічного фенотипу захворювання та вибору індивідуальної тактики лікування.

Перший пленарний блок окреслив ще одну характерну рису конференції — демонстрацію технологій не як самоціль, а як інструментів, що безпосередньо змінюють клінічну тактику. Манометрія високої роздільної здатності розглядалася в контексті вибору методу лікування розладів моторики стравоходу; ендоскопічна ультрасонографія — як спосіб уточнення природи підслизових утворень шлунка; біомаркери й штучний інтелект — як перспективний напрям діагностики запальних захворювань кишечника. Таким чином, засідання фактично продемонструвало сучасну модель трансляційної гастроентерології: від патогенетичного

розуміння та вимірювання фізіологічних параметрів до персоналізованого клінічного рішення для конкретного пацієнта.

Пленарне засідання № 2 об'єднало гепатологічний і метаболічний блоки. Професор **Юрій Миронович Степанов** представив доповідь «МАСХП і гіперурикемія: клініко-діагностичне значення для оптимізації лікування», підкресливши самою постановкою теми необхідність оцінювати стеатотичну хворобу печінки в контексті системних метаболічних порушень. Член-кореспондент НАМН України, професор **Наталія В'ячеславівна Харченко** розглянула вплив способу життя і харчування на стан здоров'я, тривалість та якість життя людини й представила можливості медикаментозної корекції порушень травлення. Професор **Ігор Миколайович Скрипник** разом із професором **Ганною Сергіївною Масловою** висвітлили проблему стратифікації ризику, діагностики, профілактики та лікування медикаментозно-індукованих уражень печінки. Професор **Вадим Петрович Шипулін** представив сучасні підходи до діагностики та лікування хронічних вірусних гепатитів В і С. Професор **Галина Василівна Осьодло** розглянула антибіотик-асоційовані порушення у хворих на цукровий діабет. Професор **Ольга Олександрівна Бондаренко** представила дві актуальні теми: метаболічне алкоголь-асоційоване захворювання печінки (MetALD) як результат синергії метаболічних та алкогольних ризиків і синдром подразненого кишечника з фокусом на вісь мозок — кишечник. Професор **Ігор Ярославович Господарський** проаналізував роль саркопенії та динапенії у розвитку фіброзу печінки при МАСХП. Доцент **Христина Богданівна Квіт** зосередила увагу на плейотропних ефектах урсодезоксихолевої кислоти, доцент **Ігор Ярославович Будзак** — на паралельному впливі на дисмоторику та вісцеральну гіперчутливість при функціональній патології кишечника, а доцент **Марина Володимирівна Патратій** — на оптимізації ферментної терапії при біліарному панкреатиті.

Тематика доповідей першого дня конференції продемонструвала багатовимірність сучасної гепатології. У програмі одночасно були представлені стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією, алкогольна хвороба печінки, комбіновані ураження печінки, медикаментозно-індуковані ураження печінки, хронічні вірусні гепатити, механізми розвитку фіброзу печінки. Увага до гіперурикемії, саркопенії, динапенії, способу життя й харчування підкреслила, що захворювання печінки дедалі частіше оцінюють у ширшому кардіометаболічному контексті. Водночас обговорення медикаментозних і вірусних уражень печінки зберігало фокус на своєчасній діагностиці, профілактиці ускладнень і безпечній довготривалій фармакотерапії.

На пленарному засіданні № 3 другого дня конференції професор **Юрій Миронович Степанов** представив нові дані про роль урсодезоксихолевої кислоти в лікуванні поліморбідних станів. Особливою подією програми стала лекція — майстер-клас професора **J. Enrique Domínguez-Muñoz** (Сантьяго-де-Компостела, Іспанія), присвячена ускладненням, наслідкам і прогностичному значенню екзокринної недостатності підшлункової залози у па-

цієнтів із хронічним панкреатитом. Міжнародна участь дала змогу зіставити українську клінічну практику з європейським експертним поглядом на проблему.

У межах цього ж засідання професор **Галина Василівна Осьодло** поставила питання про можливість терапевтичної превенції цирозу при МАСХП, а професор **Наталія В'ячеславівна Харченко** — про доказові принципи ведення пацієнтів зі стеатотичною хворобою печінки. Доцент **Христина Богданівна Квіт** розглянула функціональний біліарний біль і мультифакторний підхід до терапії. Професор **Оксана Святославівна Хухліна** представила мультимодальну корекцію метаболічних порушень при поєднанні панкреатиту з метаболічним синдромом, із фокусом на ліпідному обміні й системному запаленні. Професор **Ірина Гордіївна Палій** звернулася до сучасного менеджменту розладів взаємодії кишечник — мозок у контексті очікуваної еволюції Римських критеріїв. Усі ці доповідачі акцентували необхідність розглядати функціональні й метаболічні розлади не ізольовано, а як складники взаємопов'язаних патофізіологічних континуумів.

Окремим блоком другого дня став сателітний симпозіум, модерований професорами **Юрієм Мироновичем Степановим** та **Андрієм Едуардовичем Дорофєєвим**. У його межах обговорювали порушення серотонінового статусу при хронічному панкреатиті й обґрунтування його корекції, доцільність використання ферментних препаратів при різних варіантах порушення травлення, перехрест синдрому подразненого кишечника та запальних захворювань кишечника, а також холестатичні прояви МАСХП. Після симпозіуму професор **Ігор Миколайович Скрипник** представив сучасні стратегії лікування функціональної диспепсії, а професор **Олександра Юріївна Філіппова** розкрила роль системного запалення при МАСХП як потенційного механізму мультиорганного пошкодження в умовах коморбідності. Отже, у фокусі дискусії опинилася взаємодія запальних, метаболічних і нейрогуморальних механізмів.

Пленарне засідання № 4 продовжило практично орієнтовану дискусію. Кандидат медичних наук **Давід Теймуразович Джанелідзе** розглянув медикаментозні ураження шлунково-кишкового тракту та новий погляд на цитопротекцію, професор **Галина Василівна Осьодло** — контроль симптомів при кислотозалежних захворюваннях і роль раннього терапевтичного ефекту. Професор **Вадим Петрович Шипулін** представив взаємозв'язок хронічних захворювань печінки та кишкового мікробіому. Лікар-ендоскопіст **Андрій Ігорович Ступницький** поділився власним досвідом ендоскопічної діагностики й лікування нейроендокринних пухлин у контексті сучасних підходів. Професор **Володимир Володимирович Чернявський** виніс на обговорення ключові висновки EASL 2026 щодо еволюції поглядів на можливість лікування МАСХП.

Важливе місце в програмі другого дня конференції посіли питання безпечної фармакотерапії та ведення складних хронічних захворювань. Професор **Юрій Миронович Степанов** представив міжнародні стандарти лікування й профілактики НПЗП-асоційованих ушкоджень шлунково-кишкового тракту, а також питання

оптимізації діагностики та особливостей ад'ювантного лікування запальних захворювань кишечника. Професор **Інна Станіславівна Борисова** розглянула оцінювання функціонування при захворюваннях печінки як окремий аспект діяльності лікаря-гастроентеролога. Професор **Ігор Миколайович Скрипник** висвітлив профілактику та лікування ускладнень цирозу печінки. Професор **Любов Костянтинівна Соколова** завершила засідання доповіддю про панкреатичний континуум — ендокринно-екзокринну взаємодію при ожирінні й цукровому діабеті. Цей блок ще раз підкреслив значення міждисциплінарного погляду на пацієнта з гастроентерологічною патологією.

Третій день конференції та пленарне засідання № 5 розпочалися доповіддю, присвяченою метаболічному здоров'ю: професор **Катерина Володимирівна Півторак** розглянула проблему остеосаркопенії при МАСХП. М'язова тканина в доповіді представлена як важливий складник прогнозу й вибору терапевтичної стратегії при МАСХП та ожирінні. Професор **Ігор Ярославович Господарський** розглянув сучасні підходи до діагностики та лікування медикаментозних уражень печінки. Доцент **Ігор Ярославович Лопух** представив СПК-подібні симптоми при захворюваннях кишечника й можливі діагностичні та терапевтичні інтервенції. Професор **Сергій Іванович Саволук** зосередився на післяопераційній реабілітації ускладнень жовчнокам'яної хвороби з акцентом на міжпрофесійній взаємодії, підкресливши потребу в безперервному маршруті пацієнта від діагностики й втручання до відновлення функціонального стану. Професор **Юрій Миронович Степанов** акцентував увагу на ролі аміаку в патогенезі хронічних дифузних захворювань печінки та печінкової енцефалопатії, розглянув питання оптимізації лікування.

Мікробіом кишечника і взаємозв'язки кишечника — печінка залишалися одним із наскрізних мотивів фінального дня конференції. Професор **Єлизавета Степанівна Сірчак** висвітлила роль пробіотиків у комплексному лікуванні метаболічно асоційованих захворювань, кандидат медичних наук **Давід Теймуразович Джанелідзе** обґрунтував доцільність застосування жовчних кислот як терапевтичного інструменту, професор **Олена Юріївна Губська** розглянула роль кишкової мікробіоти у розвитку запалення при колонопатії, індукованій проносними засобами. Професор **Галина Василівна Осьодло** присвятила доповідь осі кишечник — печінка та ролі підвищеної кишкової проникності у розвитку біліарної патології. Професор **Наталія Мерабівна Железнякова** розглянула клінічні та терапевтичні аспекти недостатності підшлункової залози.

Практичні питання ведення пацієнтів із хронічною патологією були продовжені професором **Андрієм Едуардовичем Дорофєєвим**, який розповів про нові можливості колопротекції при медикаментозних ураженнях кишечника, та професором **Наталією В'ячеславівною Харченко**, яка зосередилася на можливостях корекції процесів травлення у хворих із гастропарезом. Доктор медичних наук **Олексій Євгенович Гріднєв** виніс на обговорення проблему збереження м'язової маси під час лікування ожиріння. Доцент **Тетяна Василівна Бойко**

представила сучасні підходи до діагностики та персоналізованого лікування автоімунного гепатиту. Професор **Юрій Миронович Степанов** завершив засідання доповіддю, присвяченою запорам як актуальній проблемі сучасної гастроентерології та системного підходу до персоніфікації лікування. Важливим мотивом п'ятого пленарного засідання стали питання необхідності впровадження алгоритму послідовного ухвалення клінічних рішень з урахуванням фенотипу захворювання й характеристик конкретного пацієнта.

Завершальне пленарне засідання № 6 було присвячене метаболічним, психофізіологічним, нутриціологічним і віковим аспектам гастроентерологічних захворювань. Професор **Ірина Гордіївна Палій** представила психологічний портрет пацієнта з печією, професор **Олександра Юріївна Філіппова** — клінічні особливості діабетичної гастропатії, професор **Олена Михайлівна Левченко** — патогенетичні аспекти запальних захворювань печінки. Професор **Валерій Аркадійович Потабашний** та **Олена Володимирівна Князева** доповіли про кардіогепатопанкреатичну вісь як нову парадигму при метаболічному синдромі, а професор **Катерина Володимирівна Півторак** — про точки перетину метаболічного синдрому, захворювань печінки та мікробіоти. Професор **Олена Іванівна Сергієнко** звернула увагу на харчові звички й ризик розвитку дивертикуліту.

Професор **Наталія Володимирівна Драгомирецька** розглянула top-down стратегію в лікуванні запальних захворювань кишечника, професор **Ігор Ярославович**

Господарський — перспективи діагностики й терапії МАСХП крізь призму «кортизолового сліду». Професор **Ганна Миколаївна Іжа** представила сучасний погляд на вікові зміни кишкової мікробіоти та їхнє клінічне значення, а професор **Галина Анатоліївна Анохіна** — взаємозв'язок мітохондріальної дисфункції та харчування.

Матеріали XIV наукової сесії стали свідченням трансформації гастроентерології у міждисциплінарну спеціальність, у якій діагностичні та лікувальні рішення дедалі більше спираються на комплексну оцінку метаболічних, нутритивних, мікробіологічних і психоемоційних чинників. Практичною цінністю конференції стало поєднання огляду сучасних міжнародних підходів із розглядом клінічних випадків, демонстрація власного досвіду українських наукових центрів та обговорення складних коморбідних пацієнтів. Участь фахівців різних спеціальностей і міжнародних експертів, забезпечення широкого онлайн-доступу створили умови для професійного обміну й безперервної післядипломної освіти лікарів. XIV наукова сесія Інституту гастроентерології підтвердила важливість науково-практичних форумів для впровадження новітніх технологій, критичного осмислення доказової бази та формування сучасних моделей ведення пацієнтів із захворюваннями органів травлення.

Огляд підготували
д.мед.н. **Н.Ю. Завгородня**
та к.мед.н. **І.Ю. Скирда** ■