



ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

www.gastro.org.ua

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

60 років



*ДУ «Інститут гастроентерології
НАМН України»*

Том 58,
№ 2,
2024

 ZASLAVSKY®
Publishing house

www.mif-ua.com



МЕТАПРОБІОТИК З СИСТЕМНИМ
ВПЛИВОМ НА ОРГАНІЗМ



Ремедіум

УНІКАЛЬНЕ ПОЄДНАННЯ
РІЗНИХ ЗА ФУНКЦІЯМИ
ШТАМІВ *BACILLUS*
З КОМПЛЕКСНОЮ ДІЄЮ,
ЩО НОРМАЛІЗУЄ МІКРОБІОМ
КИШЕЧНИКА ТА ШКІРИ^{1,2}



B. subtilis

B. megaterium

B. amyloliquefaciens

B. pumilus

B. licheniformis

1. Листок-вкладіш «РЕМЕДІУМ», добавка дієтична, ТУ У 10.8-41827238-001:2020.

2. Сафронова Л.А. Потенціал бактерій роду *Bacillus* як пробіотиків // № 13-14 (506-507) - 07.2022- Гастроентерологія. Наука – практиці.

Інформація для професійної діяльності професіоналів фармацевтичної та лікарняної справи. Для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Дієтична добавка до раціону харчування. Не є лікарським засобом. На правах реклами. Інформація подана в скороченому вигляді.

Повна інформація міститься в листі-вкладці. ТОВ «БІОТЕХНОС», 08129, Київська обл., Києво-Святошинський район, с. Петропавлівська Борщагівка, вул. Соборна, будинок 2В, офіс 86. Тел.: (044) 33-48-777. E-mail: info@biotehnos.com.ua

www.remedium.in.ua

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Гастроентерологія Gastroenterology

Gastroenterologia

Збірник наукових статей

Заснований у 1969 році

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 58, № 2, 2024

Включений в наукометричні та спеціалізовані бази даних

Scopus,

НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



mif.ua.com



Open Journal System

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Збірник наукових статей

Том 58, № 2, 2024

ISSN 2308-2097 (print)

ISSN 2518-7880 (online)

Передплатний індекс: 86164

УДК 61(091)

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



Засновник

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Адреса редакції:

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

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

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей

gastro.journal.ukr@gmail.com

З питань розміщення реклами

та інформації про лікарські засоби

v_iliyna@ukr.net

Видання рекомендоване до друку та до поширення через мережу
Інтернет вченою радою ДУ «Інститут гастроентерології НАМН
України», протокол № 6 від 13.05.2024 р.

Зовнішні рецензенти:

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

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Наказ МОН України від 21.02.2024 р. № 220. Категорія А.

Українською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 20330-10130ПР. Видано Державною
реєстраційною службою України 22.08.2013 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 15,81.
Тираж 3000 прим. Зам. 2024-gastro-92.

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Головний редактор —
Степанов Юрій Миронович,

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

Редакційна колегія:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Відповідальний секретар:

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

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

© ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», 2024
© Заславський О.Ю., 2024

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Gastroenterologia

Collection of Scientific Articles

Volume 58, № 2, 2024

ISSN 2308-2097 (print)

ISSN 2518-7880 (online)

Subscription index: 86164 (in Ukraine)

UDC 61(091)

Published aided by Public Union "Association for the Study and Treatment of Digestive Diseases" and NGO "Ukrainian Gastroenterological Association"



Founder

SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine»

Address of editorial office:

Slobozhanskii av., 96, Dnipro, 49074, Ukraine
Tel. +38 (056) 756-44-40, +38 (050) 056-78-42,
+38 (096) 727-90-60

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

Correspondence e-mails:

Department of publishing article

gastro.journal.ukr@gmail.com

Advertising and Drug

Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», Protocol No 6 dated 13.05.2024.

External reviewers:

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

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 21.02.2024 № 220.

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 20330-10130IIP.

Issued by State Registration Service of Ukraine 22.08.2013

Folio 60×84/8. Printer's sheet 15,81.

Circulation 3000 copies. Order 2024-gastro-92.

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief

Yuriy Stepanov,

Director of SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, MD, PhD, Professor (Dnipro, Ukraine)

Editorial board:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Executive secretary:

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

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

© SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», 2024

© Zaslavsky O.Yu., 2024

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Патологія верхніх відділів
травного каналу

- Степанов Ю.М., Мосійчук Л.М., Кленіна І.А.,
Татарчук О.М., Петішко О.П., Шевцова О.М.
Роль фактора росту фібробластів 21
в метаболічних процесах у пацієнтів
із захворюваннями
шлунково-кишкового тракту 11

Патологія печінки
і жовчовивідної системи

- Мостовий С.Є., Жайворонок М.М.,
Сафонова О.М.
Ультразвукові критерії оцінки корекції
метаболічно-асоційованої
стеатотичної хвороби печінки
і порушень печінкового кровотоку
за допомогою аргініну у хворих
на ішемічну хворобу серця в поєднанні
з коронавірусною хворобою 17
- Тесленко О.Б., Федоров С.В., Белінський М.В.,
Герашченко А.С., Нищук-Олійник Н.Б.
Синергічний вплив
урсодезоксихолевої кислоти
та кверцетину на функцію печінки
й системне запалення в пацієнтів
із неалкогольною жировою
хворобою печінки
і фібриляцією передсердь 26
- Чендей Т.В., Сірчак Є.С., Чендей В.І.
Жорсткість артерій при неалкогольній
жировій хворобі печінки 33
- Ягмур В.Б., Демешкіна Л.В.,
Меланіч С.Л., Кислова Р.М.
Вплив віку, індексу маси тіла
та статі на сонографічні показники
печінки у пацієнтів
з метаболічно асоційованою
стеатотичною хворобою печінки 38

Патологія кишечника

- Господарський І.Я., Грищук Л.А., Бойко Т.В.
Можливість застосування пробіотичних засобів
на основі бактерій роду *Bacillus* у хворих
на постінфекційний синдром
подразненої товстої кишки після
перенесеної коронавірусної інфекції 45

Original Researches

Pathology of Upper
Gastrointestinal Tract

- Yu.M. Stepanov, L.M. Mosiychuk, I.A. Klenina,
O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko, O.M. Shevtsova*
The role of fibroblast growth factor 21
in metabolic processes in patients
with gastrointestinal
diseases 11

Pathology of Liver
and Biliary Excretion System

- S.Ye. Mostovyi, M.M. Zhaivoronok,
O.M. Safonova*
Ultrasound criteria
for assessing the correction
of metabolic-associated
fatty liver disease and liver blood
flow disorders using arginine in patients
with coronary artery disease
in combination with COVID-19 17
- O.B. Teslenko, S.V. Fedorov, M.V. Bielinskyi,
A.S. Herashchenko, N.B. Nyshchuk-Oliinyk*
Synergistic effects
of ursodeoxycholic acid,
and quercetin on liver function
and systemic inflammation
in non-alcoholic
fatty liver disease
and atrial fibrillation patients 26
- T.V. Chendey, Ye.S. Sirchak, V.I. Chendey*
Arterial stiffness in non-alcoholic
fatty liver disease 33
- V.B. Yagmur, L.V. Demeshkina,
S.L. Melanich, R.M. Kyslova*
Influence of age, body mass index
and gender on sonographic indicators
of the liver in patients
with metabolic dysfunction-associated
steatotic liver disease 38

Bowel Pathology

- I.Ya. Hospodarskyi, L.A. Hryshchuk, T.V. Boyko*
The possibility
of *Bacillus* probiotic use
in patients with post-infectious
irritable bowel syndrome
after COVID-19 infection 45

Стойкевич М.В., Титова М.В., Тарасова Т.С., Петішко О.П. Клініко-діагностичне значення трансректального ультразвукового дослідження в оцінці тяжкості виразкового коліту 53	<i>M.V. Stoikevych, M.V. Titova, T.S. Tarasova, O.P. Petishko</i> Clinical and diagnostic value of transrectal ultrasound in assessing the severity of ulcerative colitis 53
<i>Elsa Vitale, Roberto Lupo, Alessia Lezzi, Stefano Botti, Ivan Rubbi, Laura Valenzano, Daniela Secondo, Marcello Antonazzo, Antonino Calabrò, Maicol Carvello, Luana Conte</i> Рівень сприйняття стресу серед пацієнтів із хворобою Крона відповідно до характеристик вибірки та труднощів, що виникають у повсякденному житті 61	<i>Elsa Vitale, Roberto Lupo, Alessia Lezzi, Stefano Botti, Ivan Rubbi, Laura Valenzano, Daniela Secondo, Marcello Antonazzo, Antonino Calabrò, Maicol Carvello, Luana Conte</i> Stress perceived levels among Crohn' disease patients according to sampling characteristics and difficulties occurring in their daily life 61
Хірургічне лікування патології органів травлення	Surgical Treatment of Digestive Pathology
<i>Бабій О.М., Пролом Н.В., Шевченко Б.Ф., Тітова М.В., Тарабаров С.О., Адамська І.М.</i> Ендоскопічна ультрасонографія в оцінці стану фізіологічної кардії при ахалазії стравоходу 68	<i>O.M. Babii, N.V. Prolom, B.F. Shevchenko, M.V. Titova, S.O. Tarabarov, I.M. Adamska</i> Endoscopic ultrasonography in the assessment of physiological cardia in esophageal achalasia 68
Клінічний випадок	Case Report
<i>Тутченко М.І., Рудик Д.В., Бесєдінський М.С., Чуб С.Л., Нерущенко Ю.В.</i> Особливості перебігу гепаторенального синдрому при декомпенсованій портальній гіпертензії (клінічний випадок) 75	<i>M.I. Tutchenko, D.V. Rudyk, M.S. Besedinskyi, S.L. Chub, Yu.V. Nerushchenko</i> Features of the course of hepatorenal syndrome in decompensated portal hypertension (case report) 75
Огляди та лекції	Reviews and Lectures
<i>Дорофєєв А.Е.</i> До питання оптимізації діагностики неспецифічного виразкового коліту та можливості покращання лікування 81	<i>A.E. Dorofeev</i> To the issue of optimizing the diagnosis of ulcerative colitis and the options for improving treatment 81
<i>Чистик Т.</i> Печінкова енцефалопатія: механізм формування і сучасні методи лікування 87	<i>T. Chistyuk</i> Hepatic encephalopathy: mechanism of formation and modern treatment methods 87
<i>Степанов Ю.М., Власова О.М., Будзак І.Я.</i> Сучасні позиції щодо діагностики та скринінгу колоректального раку й передракових змін кишечника. Аналіз клінічних випадків 93	<i>Yu.M. Stepanov, O.M. Vlasova, I.Y. Budzak</i> Current positions regarding the diagnosis and screening of colorectal cancer and precancerous changes of bowel. Analysis of clinical cases 93
Історія медицини	History of Medicine
<i>Чабан М., Шевцова З., Гапонов В.</i> Микола Моцаков — на ниві Червоного Хреста 100	<i>M. Chaban, Z. Shevtsova, V. Gaponov</i> Mykola Motsakov — in the field of the Red Cross 100

Матеріали конференції

Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «XII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології», присвяченої 60-річчю Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» (Україна, Буковель, 12–14 червня 2024 р.)

<i>Діденко В.І., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Ягмур В.Б., Меланіч С.Л., Петишко О.П., Рубан К.А.</i> Показники системи гемостазу в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки з імунною відповіддю на SARS-CoV-2	105
<i>Діденко В.І., Ягмур В.Б., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Петішко О.П., Ващенко А.О.</i> Серологічні маркери інсулінорезистентності в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки з імунною відповіддю на SARS-CoV-2	106
<i>Довганюк І.Е., Петрушенко В.В., Хаммаш Н.В., Довганюк О.Я.</i> Дисліпідемія: вектори терапії та компроміси	106
<i>Галінська А.М., Галінський О.О., Пролом Н.В., Бабій О.М.</i> Біохімічні показники шлункового соку при ахалазії стравоходу	107
<i>Галінський О.О., Галінська А.М., Пролом Н.В., Бабій О.М.</i> Манометрична оцінка езофагогастродуоденальної зони при ахалазії стравоходу	107
<i>Бойко В.В., Меркулов А.О., Авдосєв Ю.В., Шевченко О.М., Зеленова Г.В., Ткач С.В.</i> Можливості рентгеноваскулярного гемостазу у пацієнтів з геморагічними ускладненнями панкреонекрозу	108
<i>Бондаренко О.О.</i> НПЗП-ентеротоксичність: як досягнути гастроінтестинальної безпеки в клінічній практиці?	109
<i>Бондаренко О.О., Сімонова С.А.</i> Дуоденальна гетеротопія слизової оболонки шлунка: клініко-морфологічні особливості	109
<i>Бондаренко О.О.</i> Поетапний підхід до діагностики та лікування гострого неускладненого дивертикуліту. Найкращі практичні поради оновленої клінічної практики Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) 2021	110
<i>Височина І.Л.</i> Діагностичний пошук і лікувальні стратегії при синдромі диспепсії	110
<i>Господарський І.Я., Козак О.А.</i> Особливості показників трансаміназ у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки й підвищеним лептином	111

Proceedings of the Conference

Abstracts of the Research-to-Practice Conference with International Participation “XII Scientific Session of the Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine. The Latest Technologies in Theoretical and Clinical Gastroenterology” Dedicated to the 60th Anniversary of the State Institution “Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine” (Ukraine, Bukovel, June 12–14, 2024)

<i>V.I. Didenko, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk, V.B. Yagmur, S.L. Melanich, O.P. Petishko, K.A. Ruban</i> Indicators of the hemostasis system in patients with nonalcoholic fatty liver disease with an immune response to SARS-CoV-2	105
<i>V.I. Didenko, V.B. Yagmur, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko, A.O. Vashchenko</i> Serological markers of insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease with immune response to SARS-CoV-2	106
<i>I.E. Dovhaniuk, V.V. Petrusenko, N.V. Khammash, O.Ya. Dovhaniuk</i> Dyslipidemia: therapy vectors and compromises	106
<i>A.M. Halinska, O.O. Halinskyi, N.V. Prolom, O.M. Babii</i> Biochemical parameters of gastric juice in esophageal achalasia	107
<i>O.O. Halinskyi, A.M. Halinska, N.V. Prolom, O.M. Babii</i> Manometric assessment of the esophagogastroduodenal zone in esophageal achalasia	107
<i>V.V. Boyko, A.O. Merkulov, Yu.V. Avdosiev, O.M. Shevchenko, H.V. Zelenova, S.V. Tkach</i> Possibilities of X-ray endovascular hemostasis in patients with hemorrhagic complications of necrotizing pancreatitis	108
<i>O.O. Bondarenko</i> NSAID-enterotoxicity: how to achieve gastrointestinal safety in clinical practice?	109
<i>O.O. Bondarenko, S.A. Simonova</i> Heterotopic gastric mucosa in the duodenum: clinical and morphological features	109
<i>O.O. Bondarenko</i> Stepwise approach to the diagnosis and treatment of acute uncomplicated diverticulitis. Best practices of the 2021 American Gastroenterological Association (AGA) Clinical Practice Updated Guidelines	110
<i>I.L. Vysochyna</i> Diagnostic search and treatment strategies for dyspepsia syndrome	110
<i>I.Ya. Hospodarskyi, O.A. Kozak</i> Features of transaminase indicators in patients with non-alcoholic fatty liver disease and elevated leptin	111

<i>Гриднев О.Є.</i> Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба в пацієнтів з ожирінням 111	<i>O.Ye. Hridniev</i> Gastroesophageal reflux disease in obese patients 111
<i>Демешкіна Л.В.</i> Взаємозв'язки між психоемоційним станом і статтю у хворих з гастроентерологічною патологією 112	<i>L.V. Demeshkina</i> Relationships between psychoemotional state and gender in patients with gastrointestinal pathology 112
<i>Джанелідзе Д.Т.</i> Взаємозв'язок аміаку і функціонування кишкової мікрофлори 112	<i>D.T. Janelidze</i> Relationship between ammonia and the functioning of the intestinal microflora 112
<i>Дорофеев А.Е., Приходько В.М.</i> Ведення хворих з постінфекційним синдромом подразненого кишечника 112	<i>A.E. Dorofeev, V.M. Prykhodko</i> Management of patients with post-infectious irritable bowel syndrome 112
<i>Драгомирецька Н.В., Іжа Г.М.</i> Своєчасна діагностика та сучасне лікування — запорука успішної терапії зовнішньо- секреторної недостатності підшлункової залози та її тяжких наслідків 113	<i>N.V. Drahomyretska, H.M. Izha</i> Timely diagnosis and modern treatment are the key to successful therapy of exocrine pancreatic insufficiency and its severe consequences 113
<i>Завгородня Н.Ю., Татарчук О.М., Кленіна І.А., Петішко О.П.</i> Цитокиновий профіль та інсулінорезистентність у дітей з надмірною вагою та ожирінням 113	<i>N.Yu. Zavhorodnia, O.M. Tatarchuk, I.A. Klenina, O.P. Petishko</i> Cytokine profile and insulin resistance in overweight and obese children 113
<i>Кидибиц С.С., Сірчак Є.С., Сірчак С.С.</i> Зміна рівня нейрокиніну В у сироватці крові у хворих з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою після холецистектомії 114	<i>S.S. Kydybyts, Ye.S. Sirchak, S.S. Sirchak</i> Changes of serum neurokinin B level in patients with gastroesophageal reflux disease after cholecystectomy 114
<i>Кулаєць В.М., Кулаєць Н.М.</i> Сучасні принципи лікування синдрому подразнення товстого кишечника із застосуванням агомелатину 114	<i>V.M. Kulaiets, N.M. Kulaiets</i> Modern principles of treatment for irritable bowel syndrome using agomelatine 114
<i>Марошан М.Т., Сірчак Є.С., Грига В.І., Фабрі З.Й.</i> Роль дисфункції ендотелію у формуванні печінкової енцефалопатії у хворих на цироз печінки на фоні неалкогольної жирової хвороби печінки при COVID-19 115	<i>M.T. Maroshan, Ye.S. Sirchak, V.I. Hryha, Z.Y. Fabri</i> Role of endothelial dysfunction in the formation of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis against the background of non-alcoholic fatty liver disease in COVID-19 115
<i>Мосійчук Л.М., Шевцова О.М., Петішко О.П., Тарабаров С.О.</i> Характеристика складу тіла у військово- службовців з ерозивно-виразковими ураженнями стравоходу та шлунка 115	<i>L.M. Mosiychuk, O.M. Shevtsova, O.P. Petishko, S.O. Tarabarov</i> Characteristics of body composition in military personnel with esophageal and gastric erosions and ulcers 115
<i>Осьодло Г.В., Савічан К.В., Сапожнікова О.В.</i> Захист печінки при медикаментозно- індукованих ураженнях: доказова база і реальний досвід 116	<i>G.V. Osyodlo, K.V. Savichan, O.V. Sapozhnikova</i> Liver protection in drug-induced lesions: evidence base and real experience 116
<i>Осьодло Г.В., Свічарова С.В.</i> Про важливість корекції гіперамоніємії при хронічних захворюваннях печінки 117	<i>G.V. Osyodlo, S.V. Svicharova</i> On the importance of hyperammonemia correction in chronic liver diseases 117
<i>Півторак К.В., Іванчук О.В.</i> Взаємозв'язок функції щитоподібної залози зі стеатотичною хворобою печінки, пов'язаною з метаболічною дисфункцією 117	<i>K.V. Pivtorak, O.V. Ivanchuk</i> Relationship between thyroid function and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease 117
<i>Потабашній В.А., Фесенко В.І.</i> Стеатотична хвороба печінки і підшлункової залози, асоційована з метаболічною дисфункцією: розвиток нової концепції коморбідності (аналітичне дослідження) 118	<i>V.A. Potabashnii, V.I. Fesenko</i> Metabolic dysfunction-associated steatotic liver and pancreas disease: development of a new concept of comorbidity (analytical study) 118
<i>Просоленко К.О., Панченко Г.Ю.</i> Стан трансмітрального кровотоку в пацієнтів зі стеатотичною хворобою печінки, пов'язаною з метаболічною дисфункцією, та гіпертонічною хворобою 118	<i>K.O. Prosolenko, H.Yu. Panchenko</i> Transmitral blood flow in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and hypertension 118

<i>Просоленко К.О., Панченко Г.Ю., Молодан В.І., Александрова Т.М.</i> Швидкість клубочкової фільтрації в пацієнтів з коморбідністю стеатотичної хвороби печінки, пов'язаної з метаболічною дисфункцією, та гіпертонічної хвороби 119	<i>K.O. Prosolenko, H.Yu. Panchenko, V.I. Molodan, T.M. Aleksandrova</i> Glomerular filtration rate in patients with comorbidity of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and hypertension 119
<i>Сімонова О.В., Тітова М.В., Стойкевич М.В., Тарасова Т.С.</i> Визначення взаємозв'язків між ендоскопічними показниками запалення кишечника і станом кишкової стінки за даними ультрасонографії у хворих на виразковий коліт з різними ступенями перебігу хвороби 119	<i>O.V. Simonova, M.V. Titova, M.V. Stoykevich, T.S. Tarasova</i> Identifying relationships between endoscopic indicators of intestinal inflammation and the state of the intestinal wall according to ultrasonography data in patients with different course of ulcerative colitis 119
<i>Сірчак Є.С., Волошин М.М., Андрійчук А.Ю.</i> Порушення бар'єрної функції кишечника у хворих на метаболічно-асоційовану жирову хворобу печінки, ожиріння та гіпотиреоз 120	<i>Ye.S. Sirchak, M.M. Voloshyn, A.Yu. Andriichuk</i> Violation of the intestinal barrier function in patients with metabolic-associated fatty liver disease, obesity and hypothyroidism 120
<i>Сірчак Є.С., Калитич В.В., Барані В.Є.</i> Особливості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на стеатотичну хворобу печінки, асоційовану з метаболічними розладами, при COVID-19 120	<i>Ye.S. Sirchak, V.V. Kalytych, V.Ye. Barani</i> Features of exocrine pancreatic insufficiency in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in COVID-19 120
<i>Сірчак Є.С.</i> Ожиріння та органи травлення — акцент на корекцію функцій печінки 121	<i>Ye.S. Sirchak</i> Obesity and digestive organs — emphasis on correction of liver functions 121
<i>Смоланка І.В., Андрашко Ю.В., Сірчак Є.С.</i> Склад вільних жирних кислот себуму у хворих на <i>acne vulgaris</i> при стеатотичній хворобі печінки, асоційованій з метаболічними розладами 121	<i>I.V. Smolanka, Yu.V. Andrashko, Ye.S. Sirchak</i> Composition of free fatty acids of sebum in patients with <i>acne vulgaris</i> and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease 121
<i>Степанов Ю.М., Діденко В.І., Бочаров Г.І., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Меланіч С.А., Петішко О.П.</i> Особливості метаболічного профілю в пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 122	<i>Yu.M. Stepanov, V.I. Didenko, H.I. Bocharov, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk, S.L. Melanich, O.P. Petishko</i> Features of metabolic profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease with an immune response to SARS-CoV-2 122
<i>Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Татарчук О.М., Кленіна І.А., Петішко О.П.</i> Неінвазивні маркери метаболічно- асоційованого фіброзу печінки в дітей 122	<i>Yu.M. Stepanov, N.Yu. Zavhorodnia, O.M. Tatarchuk, I.A. Klenina, O.P. Petishko</i> Non-invasive markers of metabolic- associated liver fibrosis in children 122
<i>Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Татарчук О.М., Кленіна І.А., Петішко О.П.</i> Інсулінорезистентність і коротколанцюгові жирні кислоти в дітей з надмірною вагою та ожирінням 123	<i>Yu.M. Stepanov, N.Yu. Zavhorodnia, O.M. Tatarchuk, I.A. Klenina, O.P. Petishko</i> Insulin resistance and short-chain fatty acids in overweight and obese children 123
<i>Степанов Ю.М., Стойкевич М.В., Гайдар Ю.А., Кленіна І.А., Татарчук О.М.</i> Диференціальна діагностика запальних захворювань кишечника за вмістом імуноглобулінів класу А, G до <i>Saccharomyces cerevisiae</i> та перинуклеарних антинеїтрофільних цитоплазматичних антитіл 123	<i>Yu.M. Stepanov, M.V. Stoykevich, Yu.A. Gaidar, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk</i> Differential diagnosis of inflammatory bowel diseases by the content of immunoglobulins A, G to <i>Saccharomyces cerevisiae</i> and perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies 123
<i>Степанов Ю.М., Стойкевич М.В., Татарчук О.М., Кленіна І.А., Тарасова Т.С.</i> Стан цитокінової регуляції організму у хворих із запальними захворюваннями кишечника 124	<i>Yu.M. Stepanov, M.V. Stoykevich, O.M. Tatarchuk, I.A. Klenina, T.S. Tarasova</i> State of cytokine regulation of the body in patients with inflammatory bowel diseases 124
<i>Стойкевич М.В., Тітова М.В., Тарасова Т.С.</i> Визначення щільності кровотоку в стінці прямої кишки у хворих на запальні захворювання кишечника 124	<i>M.V. Stoykevich, M.V. Titova, T.S. Tarasova</i> Determination of blood flow density in the rectal wall of patients inflammatory bowel diseases 124

<i>Тітова М.В., Пролом Н.В., Бабій О.М., Дементій Н.П.</i> Ендоскопічна ультразвукова оцінка неспроможності фізіологічної кардії при грижах стравохідного отвору діафрагми 124	<i>M.V. Titova, N.V. Prolom, O.M. Babii, N.P. Dementii</i> Endoscopic ultrasound assessment of the failure of the physiological cardia in hiatal hernias 124
<i>Філіппова О.Ю.</i> Метаморфози функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту 125	<i>O.Yu. Filippova</i> Metamorphoses of functional gastrointestinal disorders 125
<i>Філіппова О.Ю.</i> Сучасний менеджмент пацієнтів з патологією біліарного тракту 125	<i>O.Yu. Filippova</i> Modern management of patients with biliary diseases 125
<i>Хухліна О.С., Дудка І.В., Дудка Т.В.</i> Антраль у комплексній терапії клінічних проявів і оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на хронічний панкреатит із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень 126	<i>O.S. Khukhlina, I.V. Dudka, T.V. Dudka</i> Antral in a comprehensive therapy of clinical manifestations and oxidant-antioxidant homeostasis in patients with chronic pancreatitis with concomitant chronic obstructive pulmonary disease 126
<i>Хухліна О.С., Дудка І.В.</i> Інтенсивність системної запальної відповіді у хворих із загостренням хронічного панкреатиту і хронічного обструктивного захворювання легень: шляхи медикаментозної корекції 126	<i>O.S. Khukhlina, I.V. Dudka</i> Severity of systemic inflammatory response in patients with exacerbation of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease: ways of drug correction 126
<i>Чернявський В.В.</i> Корекція функції печінки в амбулаторних умовах: практичні аспекти 127	<i>V.V. Chernyavskiy</i> Correction of liver function in outpatient settings: practical aspects 127
<i>Чернявський В.В.</i> Алкоголь, абстиненція і печінка: практичні питання 127	<i>V.V. Chernyavskiy</i> Alcohol, abstinence, and the liver: practical questions 127
<i>Шевцова О.М., Мосійчук Л.М., Петішко О.П., Тарабаров С.О.</i> Ресурсний стан, адаптаційні процеси та стресостійкість у військовослужбовців з ерозивно-виразковими ураженнями стравоходу і шлунка 128	<i>O.M. Shevtsova, L.M. Mosiychuk, O.P. Petishko, S.O. Tarabarov</i> Resource state, adaptation processes and stress resistance in military personnel with esophageal and gastric erosions and ulcers 128
<i>Юрчишин О.М., Мельник Н.А., Пашко К.О., Фартушок Н.В., Фартушок Т.В.</i> Оцінка щодо правильного харчування та спосіб життя хворих під час пандемії COVID-19 128	<i>O.M. Yurchyshyn, N.A. Melnyk, K.O. Pashko, N.V. Fartushok, T.V. Fartushok</i> Assessment of proper nutrition and lifestyle of patients during the COVID-19 pandemic 128
<i>Ягмур В.Б., Меланіч С.Л., Тітова М.В., Кислова Р.М., Попок Д.В., Дементій Н.П.</i> Вплив коронавірусної хвороби (COVID-19) на показники стеатозу і фіброзу печінки пацієнтів з метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки 129	<i>V.B. Yagmur, S.L. Melanich, M.V. Titova, R.M. Kyslova, D.V. Popok, N.P. Dementii</i> Influence of the coronavirus disease (COVID-19) on indicators of liver steatosis and fibrosis in patients with metabolic dysfunction- associated steatotic liver disease 129
<i>Ягмур В.Б., Демешкіна Л.В., Меланіч С.Л., Кислова Р.М.</i> Вплив статі, віку та індексу маси тіла на сонографічні показники печінки в пацієнтів з метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки 129	<i>V.B. Yagmur, L.V. Demeshkina, S.L. Melanich, R.M. Kyslova</i> Influence of gender, age and body mass index on the liver sonographic parameters in patients with metabolic dysfunction- associated steatotic liver disease 129
<i>Фартушок Т.В., Фартушок Н.В., Юрчишин О.М.</i> Вивчення ефективності дієтотерапії в корекції обмінно-метаболічних показників при ожирінні та інсулінорезистентності 130	<i>T.V. Fartushok, N.V. Fartushok, O.M. Yurchyshyn</i> Study of the diet therapy effectiveness in the correction of metabolic parameters in obesity and insulin resistance 130

Лікаря, що практикує

<i>Ткач С.М., Дорофєєв А.Е., Доготар В.Б.</i> Ефективність і безпека різних спазмолітиків при синдромі подразненого кишечника 131

Practicing Physician

<i>S.M. Tkach, A.E. Dorofeev, V.B. Dogotar</i> Efficacy and safety of various antispasmodics in irritable bowel syndrome 131
--

ПЕНТАСА

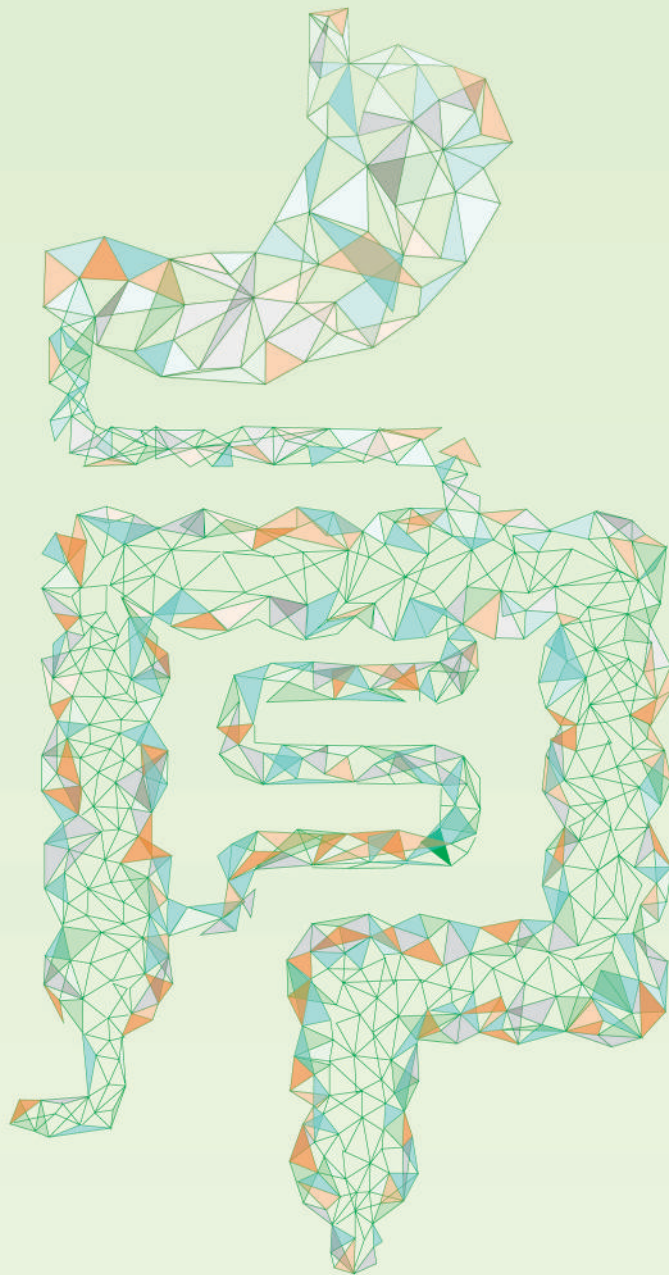
месалазин

FERRING
PHARMACEUTICALS

УНІКАЛЬНА ТЕХНОЛОГІЯ ДЛЯ БІЛЬШ НАДІЙНОГО ВИВІЛНЕННЯ



ЗДОРОВ'Я КИШЕЧНИКА



ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПЕНТАСА (PENTASA®)

Фармакотерапевтична група.

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

Діюча речовина: месалазин.

Лікарська форма.

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

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

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

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

Показання.

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

Виразковий проктосигмоїдит та лівобічний коліт (суспензія).

Виразковий проктосигмоїдит та лівобічний коліт (супозиторії).

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

Спосіб застосування та дози.

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

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

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

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

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

Термін придатності. 2 роки для гранул, 3 роки для таблеток, супозиторіїв та суспензії.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С у захищеному від світла місці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

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

Феррінг ГмбХ, Німеччина / Ferring GmbH, Germany,

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

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

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

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

UA/PEN/2021/02/001

УДК 616.3+616-056.52+616-037+578.834.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.600>

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

Роль фактора росту фібробластів 21 в метаболічних процесах у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту

Резюме. Актуальність. Останнім часом зросла кількість пацієнтів із ожирінням та метаболічним синдромом. Проведення численних досліджень щодо пошуку нових регуляторів метаболічних процесів дозволило відкрити новий фактор росту фібробластів 21 (FGF21). **Мета:** вивчити взаємозв'язок FGF21 з показниками метаболічного синдрому у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. **Матеріали та методи.** Дослідження проведено у 80 пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту віком від 18 до 66 років, середній показник (39,04 ± 1,03) року. Серед обстежених було 56 чоловіків (70,0 %) та 24 жінки (30,0 %). Оцінку складу тіла проводили за допомогою апарата TANITA MC-780MA (Японія). У сироватці крові імуноферментним методом визначали рівень лептину, рівень FGF21, інсуліну, розраховували індекс НОМА-ІР. Визначення спектра ВЖК у сироватці крові пацієнтів проводили на газовому хроматографі з полум'яно-іонізаційним детектором Chromatek-Crystal 5000. **Результати.** У ході дослідження були встановлені позитивні кореляційні зв'язки рівня FGF21 з показниками біоімплансного аналізу складу тіла: ІМТ ($r = 0,24$; $p = 0,004$), масою жиру ($r = 0,26$; $p = 0,01$) та кількістю вісцерального жиру ($r = 0,29$; $p = 0,01$). Крім того, встановлено зв'язок між вмістом FGF21 та даними лабораторних досліджень: інсуліном ($r = 0,32$; $p = 0,001$), НОМА-ІР ($r = 0,31$; $p = 0,001$), лептином ($r = 0,32$; $p = 0,001$), коефіцієнтом співвідношення тригліцериди/ЛПВЩ ($r = 0,48$; $p = 0,0001$) та вмістом окремих ВЖК. Це вказує на те, що FGF21 впливає на розвиток ожиріння та метаболічних порушень. Визначено, що FGF21 асоційований з вісцеральним ожирінням у пацієнтів з хворобами органів травлення (OR = 1,28 $p = 0,0022$). Рівень FGF21 більший за 1317,5 пг/мл (чутливість — 71,0 %, специфічність — 53,1 %) вказує на наявність вісцерального ожиріння у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту. **Висновки.** У результаті комплексного дослідження отримані нові дані щодо ролі FGF21 як ключового регулятора метаболічних розладів, що підтверджено встановленими взаємозв'язками цього показника зі складовими порушень ліпідного та вуглеводного обміну, гормональною активністю жирової тканини у пацієнтів з патологією травної системи.

Ключові слова: ожиріння; метаболічний синдром; маркери; ліпідний обмін; вуглеводний обмін; вільні жирні кислоти

Вступ

Останніми десятиліттями поширеність ожиріння та метаболічного синдрому зростає в усьому світі, набуваючи характеру епідемії [1, 2]. Кількість чоловіків із надмірною масою тіла та ожирінням за останні 40 років потроїлася, а кількість жінок — подвоїлася. З 1980 р. поширення морбідного ожиріння (діагностується при

індексі маси тіла (ІМТ) > 40 кг/м²) у світі зросло майже удвічі [3]. Ожиріння є преморбідним станом для багатьох захворювань органів травлення — хронічних запальних захворювань кишечника, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП) [4]. Відомо, що прогресування метаболічних порушень сприяє розвитку

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

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

Для кореспонденції: Кленіна Інна Анатоліївна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувачка науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: inklenina@gmail.com; тел.: +380 (66) 731-33-03

For correspondence: Inna Klenina, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Head of the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; phone: +380 (66) 731-33-03

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

кардіоваскулярних та ендокринологічних захворювань, жирової хвороби печінки, які значно погіршують якість, скорочують тривалість життя та збільшують смертність у молодому віці [1, 5, 6].

Фактор росту фібробластів 21 (FGF21) є відмінним представником сімейства FGF, який функціонує як гормонopodobний фактор [7], бере участь у численних метаболічних процесах, включно з метаболізмом глюкози та ліпідів, втратою ваги та енергетичним гомеостазом [8, 9], в основному регулюється харчовими стресами [10]. Недавнє дослідження показало, що FGF21 може гостро реагувати на пероральний тест на толерантність до глюкози. Ожиріння тісно пов'язане з гіперліпемією, і обидва є основними факторами ризику розвитку резистентності до інсуліну (ІР) та цукрового діабету 2 типу. Тоді як гострий вплив вільних жирних кислот (ВЖК) посилює секрецію інсуліну, індуковану та не індуковану глюкозою, хронічний вплив високих рівнів ВЖК пов'язаний із порушенням відповіді інсуліну, індукованої глюкозою. Гіперліпемія також призводить до накопичення неокиснених довголанцюгових жирних кислот і ектопичного відкладення ліпідів у печінці, м'язах і острівцях підшлункової залози, що ще більше погіршує загальний метаболізм [11].

Ендокринний FGF21 був відкритий як новий метаболічний регулятор з новими функціями, що відгалужується від канонічних гепарин-зв'язувальних FGF, які безпосередньо сприяють проліферації та росту клітин незалежно від корецептора. Адипоцитокіни, що виділяються жировою тканиною, відіграють важливу роль у накопиченні, споживанні їжі, витраті енергії, метаболізмі ліпідів і глюкози [12].

Лептин головним чином бере участь у регуляції споживання їжі, маси тіла та енергетичного гомеостазу через нейроендокринні функції. Сучасні дослідження показують, що лептин також впливає на чутливість до інсуліну та ліпідний обмін [13], посилює проліферацію та активацію Т-клітин, стимулює продукцію прозапальних цитокінів [14]. Відомо, що ІР запускає ліполіз вісцерального жиру та окиснення ВЖК печінкою, спричиняючи глікоконез і жирову інфільтрацію гепатоцитів [15]. ІР призводить також до атеросклеротичних змін артеріальних судин, у результаті чого змінюються їхні пружно-еластичні властивості [16].

Ранні дослідження показали, що FGF21 є датчиком стресу в печінці та, можливо, у кількох інших ендокринних і метаболічних тканинах. Печінковий FGF21 подає сигнали через ендокринні шляхи, щоб гасити епізоди метаболічних порушень, сприяючи метаболічному гомеостазу. Конвергенція досліджень на мишах і людях показує, що FGF21 сприяє катаболізму ліпідів, включно з ліполізом, окисненням жирних кислот, мітохондріальною окиснювальною активністю і термомогенним розсіюванням енергії, а не безпосередньо регулює інсулін і апетит. Біла та коричнева жирова тканина та певною мірою гіпоталамус, які містять трансмембранний рецепторний бінарний комплекс FGFR1 та корецептор KLB, вважаються основними тканинними та молекулярними мішенями для печінкового або фармакологічного FGF21. З іншого боку, зростаючий

обсяг робіт виявив, що ацинарні клітини підшлункової залози утворюють конститутивне місце високої продукції для FGF21, який потім діє в автокринному або паракринному режимі. Крім регуляції метаболізму макроелементів і фізіологічних витрат енергії, FGF21, імовірно, функціонує для запобігання розвитку жирової дистрофії підшлункової залози, стеатопанкреатиту, жирової дистрофії печінки та стеатогепатиту, тим самим запобігаючи розвитку прогресуючих патологій, як-от аденокарцинома проток підшлункової залози або гепатоцелюлярна карцинома [12].

Мета дослідження: вивчити взаємозв'язок FGF21 з показниками метаболічного синдрому у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Матеріали та методи

Дослідження проведено у 80 пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту віком від 18 до 66 років, середній показник ($39,04 \pm 1,03$) року. Серед обстежених було 56 чоловіків (70,0 %) та 24 жінки (30,0 %).

Це дослідження не суперечило положенням біоетики. Дослідження було схвалено комісією з медичної та біологічної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Дослідження відповідало Гельсінській декларації, від усіх пацієнтів було отримано письмову інформовану згоду.

Оцінку складу тіла виконували за допомогою апарата TANITA MC-780MA (Японія).

У сироватці крові імуноферментним методом відповідними наборами реактивів фірми LDN Labor Diagnostika (Німеччина) визначали рівень лептину, тест-систем фірми Wuha Fine Test Biotech (Китай) — рівень FGF21, тест-систем фірми Monobind Inc (США) — рівень інсуліну. Оцінку інсулінорезистентності проводили за допомогою індексу HOMA-IR. Імуноферментний аналіз виконували за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 303 Plus (США), на якому проводили вимірювання оптичної щільності при довжині хвилі 450 нм. У сироватці крові пацієнтів визначали вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) з використанням наборів реактивів Cormay (Польща) на аналізаторі Stat Fax 4500 (Awareness Technology, США). За формулою W.T. Friedewald розраховували холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) і коефіцієнт атерогенності (КА).

Визначення спектра ВЖК у сироватці крові пацієнтів проводили на газовому хроматографі з полум'яно-іонізаційним детектором Chromatek-Crystal 5000. Ідентифікацію жирних кислот проводили шляхом порівняння з відповідним стандартом метилових ефірів жирних кислот фірми Rastek (США). Окремо розраховували індекс атерогенності ВЖК (ІАВЖК) сироватки крові.

Контрольну групу для оцінки результатів лабораторних досліджень становили 16 практично здорових осіб.

Усі засоби вимірювальної техніки, які використовувались при виконанні роботи, пройшли метрологічну перевірку в установленому порядку.

Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 10.0. Кількісні дані наведені у вигляді Me (Q25; Q75), де Me — медіана, нижній (Q25) та верхній (Q75) квартилі. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. Порівняння кількісних змінних здійснювали за допомогою U-критерію Манна — Уїтні або критерію Краскела — Уолліса. Різниця середніх значень показників вважалася вірогідною при $p < 0,05$. Вираженість взаємозв'язків між змінними оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена (r).

Результати

За результатами оцінки складу тіла у 31 пацієнта було діагностовано вісцеральне ожиріння — медіанне значення становило 15 (13; 18) умовних одиниць, 49 хворих мали безпечний рівень вісцерального жиру — 11 (7; 13) умовних одиниць.

У ході роботи було визначено, що у хворих з вісцеральним ожирінням вміст FGF21 становив 1374 (1307; 1456) пг/мл та був вірогідно підвищений як щодо рівня в контрольній групі — 1101 (1011; 1153) пг/мл ($p < 0,01$), так і порівняно з пацієнтами з безпечним рівнем вісцерального жиру (ВЖ) — 1314 (1231; 1356) пг/мл ($p < 0,05$) (рис. 1).

За результатами кореляційного аналізу у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту встановлений зв'язок між рівнем FGF21 та кількістю вісцерального жиру за даними біоімпедансного аналізу складу тіла ($r = 0,26$; $p = 0,0197$) (рис. 2).

З огляду на те, що найбільшу кількість обстежених становили хворі на ГЕРХ, МАСХП та їх поєднання, оцінку вмісту FGF21 було проведено саме у цієї категорії пацієнтів (рис. 3).

Як видно з рис. 3, найвищі значення FGF21 спостерігали в групі пацієнтів з МАСХП — 1450 (1417; 1491) пг/мл, що вірогідно перевищувало рівень цього показника як в групі хворих на ГЕРХ — 1314 (1290; 1393) пг/мл ($p < 0,05$), так і в групі пацієнтів з поєднаним перебігом МАСХП та ГЕРХ — 1324 (1242; 1371) пг/мл ($p < 0,05$).

Рівень FGF21 не залежав від статі: у чоловіків цей показник становив 1331 (1280; 1419) пг/мл, у жінок — 1318 (1236; 1366) пг/мл ($p = 0,431$) (рис. 4).

Водночас встановлено, що підвищення вмісту FGF21 асоціюється зі збільшенням віку хворих, що підтверджено прямим кореляційним зв'язком між цими показниками (рис. 5).

Серед виявлених кореляційних зв'язків слід виділити взаємозалежність рівня FGF21 з коефіцієнтом співвідношення тригліцериди/ЛПВЩ ($r = 0,48$; $p = 0,0001$), а також з умістом окремих ВЖК у сироватці крові, що наведено на рис. 6.

Визначено, що рівень FGF21 у сироватці крові асоціювався з підвищеним умістом ундецилової жирної кислоти, мононенасиченої пальмітинової жирної кислоти та насиченої жирної капронової кислоти. Це підтверджує той факт, що існує взаєморегуляція ВЖК з експресією та секрецією FGF21 у сироватці крові, яка відбувається у PPAR α -залежний спосіб. Цей механізм

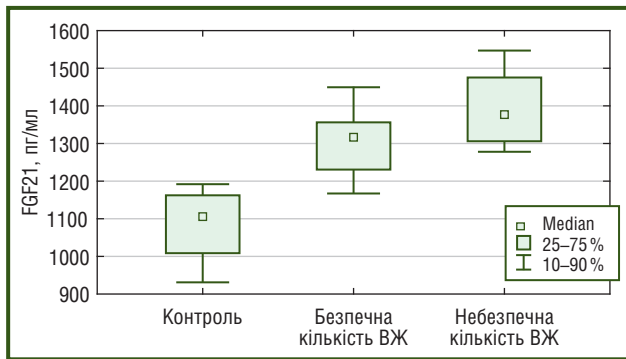


Рисунок 1 — Вміст FGF21 у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту залежно від рівня вісцерального жиру

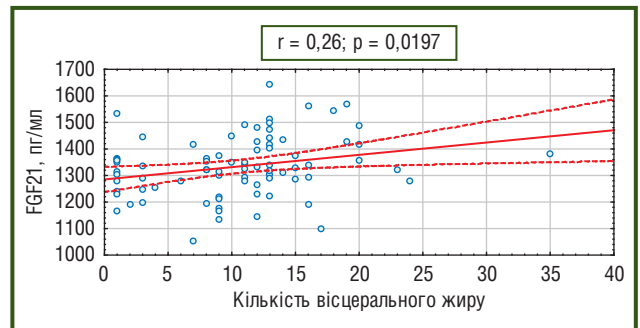


Рисунок 2 — Кореляційний зв'язок між рівнем FGF21 та кількістю вісцерального жиру за даними біоімпедансного аналізу складу тіла у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту

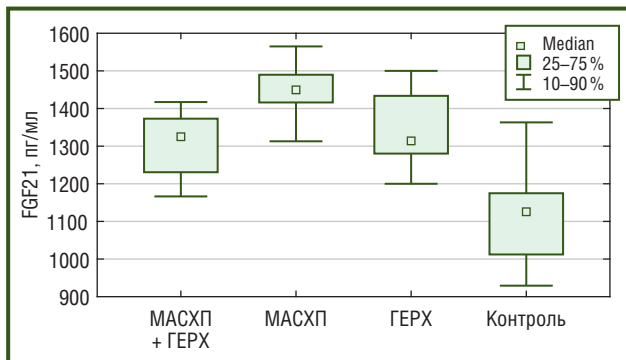


Рисунок 3 — Вміст сироваткового FGF21 залежно від нозології

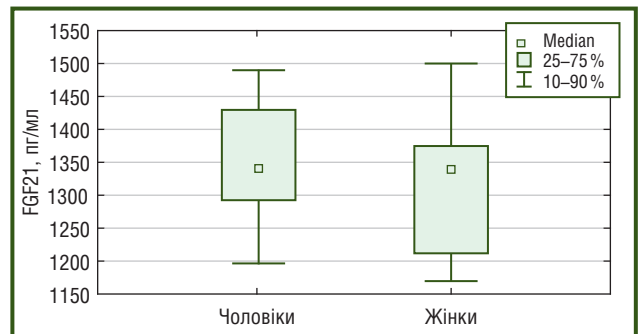


Рисунок 4 — Рівень FGF21 у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту залежно від статі

може принаймні частково пояснити підвищений рівень FGF21 у пацієнтів з ожирінням, а також може сприяти анаболічному переключенню ліпідного метаболізму під час голодування.

Визначені прямі кореляційні зв'язки між умістом FGF21 та інсуліном ($r = 0,32$; $p = 0,001$) і HOMA-IR ($r = 0,30$; $p = 0,0103$) вказують на те, що FGF21 впливає на розвиток метаболічних порушень у вигляді інсуліно-резистентності (рис. 7).

Поряд з цим визначена статистично значуща кореляція між рівнями FGF21 та лептину ($r = 0,29$; $p = 0,0195$) свідчить про функціональний зв'язок цього показника з гормональною активністю жирової тканини у пацієнтів з патологією органів травлення (рис. 8).

За допомогою логістичного регресійного аналізу встановлено, що FGF21 асоційований з вісцеральним ожирінням у пацієнтів з хворобами органів травлення (OR = 1,28; $p = 0,0022$). Рівень FGF21 більший за 1317,5 пг/мл (чутливість — 71,0 %, специфічність — 53,1 %) вказує на наявність вісцерального ожиріння. З огляду на значення площі під ROC-кривою (AUC = 0,705; $p < 0,01$) можна говорити про добру якість цього діагностичного критерію, що дозволяє використовувати рівень FGF21 для оцінки ризику розвитку вісцерального ожиріння у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Обговорення

Науковцями підтверджено, що FGF21 відіграє важливу роль у метаболізмі ліпідів і вуглеводів, а також у гомеостазі енергії, поживних речовин та пов'язаний із метаболічними ускладненнями у пацієнтів з ожирінням [17–19].

У роботах було показано, що рівні FGF21 у сироватці крові у людей із надмірною масою/ожирінням були значно вищими, ніж у худих осіб. Сироватковий FGF21 позитивно корелював із ожирінням, інсуліном натще та ТГ, але негативно корелював із холестерином та ЛПВЩ, після поправки на вік та індекс маси тіла [17, 20]. Результати нашої роботи збігаються з даними інших досліджень і вказують на вплив FGF21 на розвиток ожиріння та метаболічних порушень. У ході роботи було визначено рівень FGF21 у сироватці крові і встановлено, що розвиток ожиріння супроводжується вірогідним підвищенням рівня FGF21 у сироватці

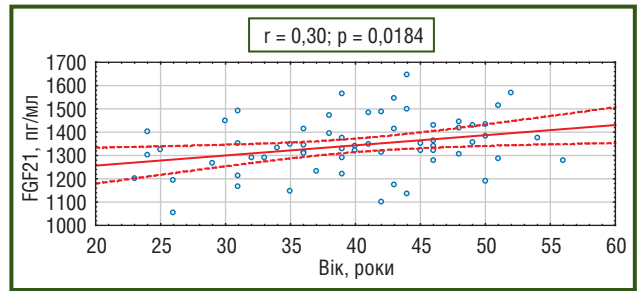


Рисунок 5 — Кореляційний зв'язок між рівнем FGF21 та віком пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту

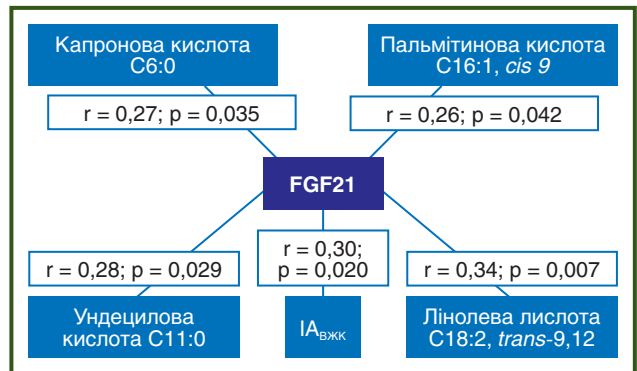


Рисунок 6 — Кореляційні зв'язки рівня FGF21 з вільними жирними кислотами у сироватці крові пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту

крові. Водночас нами були визначені найменші показники рівня FGF21 у хворих на ГЕРХ порівняно з групами пацієнтів з МАСХП та МАСХП + ГЕРХ, що підтверджує доцільність подальших досліджень для з'ясування цих змін.

За даними низки досліджень показано, що на рівень FGF21 у сироватці крові впливало кілька факторів, зокрема спосіб життя, вік і функція печінки [18]. Його вміст був суттєво пов'язаний зі способом життя, включно зі статусом куріння та частотою сніданку й споживання алкоголю. Багатофакторний регресійний аналіз показав, що вік, статус куріння, сніданок і частота вживання алкоголю були незалежними змінними для рівнів FGF21. Інші науковці показали, що підвищений ризик розвитку метаболічного синдрому, пов'язаний

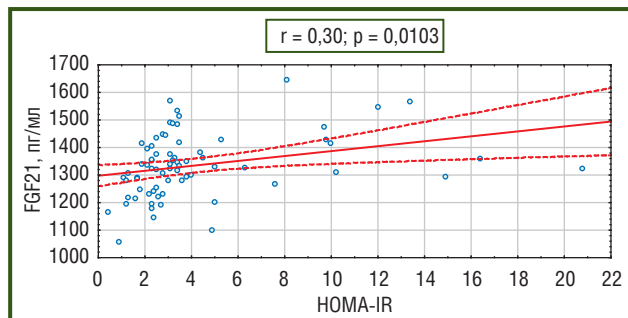


Рисунок 7 — Кореляційний зв'язок між рівнем FGF21 та індексом інсулінорезистентності HOMA-IR у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту

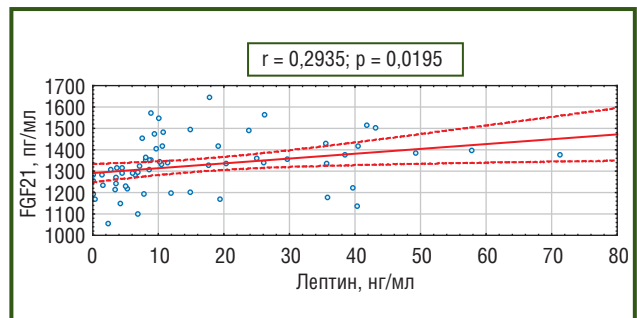


Рисунок 8 — Кореляційний зв'язок між рівнями FGF21 та лептину у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту

заний із високим вмістом FGF21 у сироватці крові, перевищував вплив окремих компонентів метаболічного синдрому [17].

У ході роботи нами отримані позитивні кореляційні зв'язки сироваткового рівня FGF21 з такими показниками: індекс маси тіла ($r = 0,24$; $p = 0,004$), маса жиру ($r = 0,26$; $p = 0,01$), кількість вісцерального жиру ($r = 0,29$; $p = 0,01$), вміст інсуліну ($r = 0,32$; $p = 0,001$), індекс інсулінорезистентності HOMA-IR ($r = 0,31$; $p = 0,001$), рівень лептину ($r = 0,32$; $p = 0,001$). Це вказує на те, що FGF21 впливає на розвиток ожиріння та метаболічних порушень, що узгоджується з даними інших авторів [20].

Дослідження показали, що у людей протягом 24 годин за фізіологічних умов рівень циркулюючих ВЖК узгоджується з рівнем FGF21 у сироватці крові. Існує сильний позитивний зв'язок між піковими концентраціями циркулюючих ВЖК і FGF21 як вдень, так і вночі. Помітно, що час піку циркулюючих ВЖК передує часу піку FGF21 приблизно на 3–4 години, що добре узгоджується зі спостереженнями *in vitro*, згідно з якими інкубація гепатоцитів людини з жирними кислотами протягом цього періоду індукує продукцію FGF21. Дослідження також підтверджує існування регуляції зворотного зв'язку між FGF21 і FFA, яка може пояснювати циркадний ритм обох факторів в організмі. FGF21 на сьогодні вважається потенційним діагностичним біомаркером і терапевтичним засобом для метаболічних захворювань, як-от ожиріння, цукровий діабет і жирова дистрофія печінки [21].

Результати, наведені в цьому дослідженні, підтверджують, що ВЖК пов'язані з FGF21 за патофізіологічних умов, у вигляді паралельного збільшення їх рівня у сироватці крові, а також встановлених прямих кореляційних зв'язків між FGF21 та збільшеним вмістом насичених жирних кислот, мононенасиченої пальмітинової кислоти та лінолевої жирною кислоти *trans*-конфігурації ($r = 0,37$; $p = 0,007$) у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

У результаті комплексного дослідження отримані нові дані щодо ролі FGF21 як ключового регулятора метаболічних розладів, що підтверджено встановленими взаємозв'язками цього показника зі складовими порушень ліпідного та вуглеводного обміну, гормональною активністю жирової тканини у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту.

Висновки

1. FGF21 є ключовим регулятором метаболічних розладів у пацієнтів з патологією шлунково-кишкового тракту, про що свідчать встановлені взаємозв'язки рівня FGF21 з індексом маси тіла та масою жиру, кількістю вісцерального жиру за результатами біоімпедансного аналізу, а також вмістом інсуліну, лептину, коефіцієнтами інсулінорезистентності та співвідношенням тригліцериди/ЛПВЩ.

2. Виявлена асоціація FGF21 зі станом ліпідного обміну, а саме з посиленням синтезом *de novo* ВЖК. Цей факт підтверджено прямою кореляцією FGF21 з насиченими капроною та ундециловою жирними кислота-

ми, мононенасиченою пальмітиновою жирною кислотою, лінолевою кислотою *trans*-конфігурації та індексом атерогенності ВЖК.

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 нутритивний статус хворих на захворювання шлунково-кишкового тракту та розробити програму корекції виявлених порушень» (номер держреєстрації 0121U111550). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів. Степанов Ю.М. — концепція дослідження; Мосійчук Л.М. — дизайн дослідження, оформлення статті; Кленіна І.А. — написання статті, аналіз біохімічних досліджень; Татарчук О.М. — аналіз даних імуноферментного дослідження; Петішко О.П. — статистична обробка матеріалу, редагування статті; Шевцова О.М. — відбір хворих за результатами біоімпедансометрії.

Список літератури

1. Sørensen T.I.A., Martínez A.R., Jørgensen T.S.H. *Epidemiology of Obesity. Handb Exp Pharmacol.* 2022. № 274. P. 3–27. doi: 10.1007/164_2022_581.
2. Association of Obesity with Coronary Artery Disease, Erosive Esophagitis and Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / T. Li et al. *Iran J Public Health.* 2022. Vol. 51(8). P. 1690–1705. doi: 10.18502/ijph.v51i8.10250.
3. Chooi Y.C., Ding C., Magkos F. *The epidemiology of obesity. Metabolism.* 2019. № 92. P. 6–10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
4. Golden A. *Obesity's Impact. Nurs Clin North Am.* 2021. Vol. 56(4). P. xiii–xiv. doi: 10.1016/j.cnur.2021.08.004.
5. Adolescent and Childhood Obesity and Excess Morbidity and Mortality in Young Adulthood: A Systematic Review / A. Horesh et al. *Curr Obes Rep.* 2021. Vol. 10(3). P. 301–310. doi: 10.1007/s13679-021-00439-9.
6. Wiebe N., Stenvinkel P., Tonelli M. *Associations of Chronic Inflammation, Insulin Resistance, and Severe Obesity with Mortality, Myocardial Infarction, Cancer, and Chronic Pulmonary Disease. JAMA Netw Open.* 2019. Vol. 2(8). P. e1910456. doi: 10.1001/jama-networkopen.2019.10456.
7. Serum Fibroblast Growth Factor 21 Level After an Oral Fat Tolerance Test is Related to Postprandial Free Fatty Acid Level / X. Li et al. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2023. № 16. P. 1567–1576. doi: 10.2147/DMSO.S410457.
8. Geng L., Lam K.S.L., Xu A. *The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic. Nat Rev Endocrinol.* 2020. Vol. 16(11). P. 654–667. doi: 10.1038/s41574-020-0386-0.
9. Metabolic effects of 1-week binge drinking and fast food intake during Roskilde Festival in young healthy male adults / M. Demant et al. *Eur J Endocrinol.* 2021. Vol. 185(1). P. 23–32. doi: 10.1530/EJE-21-0122.
10. High-protein diet more effectively reduces hepatic fat than low-protein diet despite lower autophagy and FGF21 levels / C. Xu et al. *Liver Int.* 2020. Vol. 40(12). P. 2982–2997. doi: 10.1111/liv.14596.
11. Correlation study of the relationships between nonalcoholic fatty liver disease and serum triglyceride concentration after an oral

fat tolerance test / X. Hou et al. *Lipids Health Dis.* 2021. Vol. 20(1). P. 54. doi: 10.1186/s12944-021-01483-z.

12. Lu W., Li X., Luo Y. *FGF21 in obesity and cancer: New insights.* *Cancer Letters.* 2021. № 499. P. 5-13. doi: 10.1016/j.canlet.2020.11.026.

13. Ghadge A.A., Khaire A.A. *Leptin as a predictive marker for metabolic syndrome.* *Cytokine.* 2019. № 121. P. 154735. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154735.

14. *Gene expression profiling of inflammatory cytokines in esophageal biopsies of different phenotypes of gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study / M.R. Zavala-Solares et al. BMC Gastroenterol.* 2021. Vol. 21(1). P. 201. doi: 10.1186/s12876-021-01707-7.

15. *Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: A literature review / B. Cariou et al. Diabetes Obes Metab.* 2021. Vol. 23(5). P. 1069-1083. doi: 10.1111/dom.14322.

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

17. *Serum FGF21 levels are increased in obesity and are independently associated with the metabolic syndrome in humans /*

X. Zhang et al. Diabetes. 2008. Vol. 57(5). P. 1246-1253. doi: 10.2337/db07-1476.

18. *Serum FGF21 levels are altered by various factors including lifestyle behaviors in male subjects / K. Nakanishi et al. Sci Rep.* 2021. № 11. P. 22632. doi: 10.1038/s41598-021-02075-8.

19. *Serum Fibroblast Growth Factor 21 Levels Are Positively Associated with Metabolic Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes / R.Y. Gao et al. International Journal of Endocrinology.* 2019. P. 5163245. doi: 10.1155/2019/5163245.

20. *Keuper M., Häring H.U., Staiger H. Circulating FGF21 Levels in Human Health and Metabolic Disease. Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2020. Vol. 128(11). P. 752-770. doi: 10.1055/a-0879-2968.

21. *Physiological modulation of circulating FGF21: relevance of free fatty acids and insulin / K. Mai et al. American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism.* 2010. Vol. 299(1). P. E126-E130. doi: 10.1152/ajpendo.00020.2010.

Отримано/Received 10.04.2024

Рецензовано/Revised 21.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 30.04.2024 ■

Information about authors

Yuriy Stepanov, MD, DSc, PhD, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; https://orcid.org/0000-0002-6721-2468

Lidia Mosychuk, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of Gastrointestinal Diseases, Diet and Nutrition, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua, lidiya.gastro@gmail.com; phone: +380 (50) 575-17-92; https://orcid.org/0000-0001-9296-9473

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

Oksana Tatchuk, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow at the Research Sector, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: om_tat@ukr.net; phone: +380 (50) 936-33-42; https://orcid.org/0000-0002-0672-972X

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

Olena Shevtsova, Junior Research Fellow, Head of the Clinical Department of Gastrointestinal Diseases, Diet and Nutrition, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: elene.shevtsova@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9752-5983

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

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

Authors' contribution. Stepanov Yu.M. — concept of research; Mosychuk L.M. — design of research; Klenina I.A. — analysis of biochemical research, writing an article; Tatchuk O.M. — analysis of enzyme immunoassay data; Petishko O.P. — statistical processing of material, editing of the article; Shevtsova O.M. — selection of patients based on the results of bioimpedance measurement.

Yu.M. Stepanov, L.M. Mosychuk, I.A. Klenina, O.M. Tatchuk, O.P. Petishko, O.M. Shevtsova

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

The role of fibroblast growth factor 21 in metabolic processes in patients with gastrointestinal diseases

Abstract. Background. Recently, the number of patients with obesity and metabolic syndrome has increased. Numerous studies to find new regulators of metabolic processes have led to the discovery of a new fibroblast growth factor 21 (FGF21). The purpose of the study was to determine the correlation between FGF21 and metabolic processes among patients with gastrointestinal pathology. **Materials and methods.** The study was conducted in 80 patients with gastrointestinal diseases aged 18 to 66 years, the average age was (39.04 ± 1.03) years. Among the subjects, there were 56 men (70.0 %) and 24 women (30.0 %). Body composition was assessed using the Tanita MC-780MA apparatus (Japan). Serum leptin, FGF21, insulin levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, and the HOMA-IR was calculated. Free fatty acids in the serum of patients were evaluated on Chromatec Crystal-5000, a gas chromatograph with a flame ionization detector. **Results.** The study found positive correlations between FGF21 levels and indicators of bioimpedance analysis: body mass index ($r = 0.24$; $p = 0.004$), fat mass ($r = 0.26$; $p = 0.01$) and visceral fat ($r = 0.29$;

$p = 0.01$). In addition, a relationship was detected between FGF21 levels and laboratory data: insulin ($r = 0.32$; $p = 0.001$), HOMA-IR ($r = 0.31$; $p = 0.001$), leptin ($r = 0.32$; $p = 0.001$), triglyceride/high-density lipoprotein ratio ($r = 0.48$; $p = 0.0001$), and the content of certain free fatty acids. This indicates that FGF21 affects the development of obesity and metabolic disorders. It was found that FGF21 is associated with visceral obesity in patients with digestive diseases (odds ratio = 1.28, $p = 0.0022$). FGF21 levels above 1,317.5 pg/mL (sensitivity of 71.0 %, specificity of 53.1 %) indicate the presence of visceral obesity in patients with gastrointestinal diseases. **Conclusions.** As a result of a comprehensive study, new data were obtained on the role of FGF21 as a key regulator of metabolic disorders, which is confirmed by the established relationships of this indicator with the components of lipid and carbohydrate metabolism disorders, cytokine imbalance, and hormonal activity of adipose tissue in patients with pathology of the digestive system.

Keywords: obesity; metabolic syndrome; markers; lipid metabolism; carbohydrate metabolism; free fatty acids

УДК 616.8-06:578.834:616.988.7+616.12-005.4578.834

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.601>

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

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

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

³ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

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

Ультразвукові критерії оцінки корекції метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки і порушень печінкового кровотоку за допомогою аргініну у хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з коронавірусною хворобою

Резюме. Актуальність. Коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19) лишається на сьогодні однією з найактуальніших глобальних проблем охорони здоров'я. В умовах поширення COVID-19 по всьому світу світова наукова спільнота намагається вивчати не лише респіраторні, але й позалегеневі прояви цієї інфекції. Відомо, що при COVID-19 уражаються ендотелій, система гемостазу і печінка з виникненням такого ускладнення, як метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки (МАСХП). Найбільш уразливою групою хворих на коронавірусну хворобу та її ускладнення (у тому числі МАСХП) є пацієнти з ішемічною хворобою серця (ІХС), тому пошук ефективних препаратів і оптимальних критеріїв ультразвукової оцінки стеатозу печінки в динаміці лікування є основним завданням сучасної медицини. **Мета:** визначити ультразвукові критерії оцінки корекції МАСХП і порушень печінкового кровотоку за допомогою аргініну у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19. **Матеріали та методи.** Проведено проспективне дослідження 52 хворих на ІХС, ПЛР-позитивних щодо COVID-19. Дослідження проводили при надходженні до стаціонару і через 6 міс. після виписки. I група (n = 27) — хворі на ІХС + COVID-19, які додатково до стандартної терапії при МАСХП отримували аргінін протягом 6 міс. після виписки зі стаціонару; II (група порівняння, n = 25) — пацієнти, які отримували стандартну терапію без аргініну. **Результати.** Дуплексне сканування спланхнічних артерій на момент включення в дослідження показало, що у 21 (78,0 %) пацієнта у групі I і 19 (76,0 %) — у групі II було відзначено зниження пікової систолічної швидкості кровотоку у власній печінковій артерії (ВПА), збільшення швидкості кровотоку у ворітній вені (ВВ) на початку лікування, а також збільшення розмірів печінки у 20 (74,0 %) хворих I групи і 17 (68,0 %) хворих II групи. Було виявлено збільшення коефіцієнта згасання (КЗ) у всіх пацієнтів I і II групи. Відмінностей між групами на момент включення в дослідження за показниками спланхнічного кровотоку і КЗ не виявлено. Через 6 міс. лікування аргініном у I групі відзначено поліпшення показників кровотоку у ВВ і зменшення швидкості кровотоку у ВПА, також відзначено зменшення діаметра ВВ, розмірів правої та лівої частки печінки, у II групі поліпшення не виявлено. Повторне дослідження виявило зменшення КЗ у I групі. У пацієнтів групи II змін КЗ не виявлено. На початку дослідження було виявлено прямий зв'язок між фібриногеном і КЗ у пацієнтів I групи ($r = 0,54$; $p < 0,05$), а також ($r = 0,51$; $p < 0,05$) у хворих II групи. Через 6 міс. концентрація С-реактивного білка

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

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

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

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

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

знизилася в обох групах. **Висновки.** У хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 за наявності МАСХП було виявлено зниження кровотоку у ВВ, збільшення пікової систолічної швидкості (ПССШ) у ВПА. При використанні аргініну впродовж 6 міс. у поєднанні зі стандартною терапією згідно з протоколами Європейської асоціації кардіологів відзначено вірогідне зниження КЗ, ПССШ у ВПА, а також збільшення кровотоку у ВВ. Це вказує на можливість використання КЗ як основного маркера, а ПССШ у власній печінковій артерії та кровотоку у ВВ — як додаткових критеріїв ультразвукової оцінки корекції метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки за допомогою аргініну у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця; COVID-19; метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки; печінковий кровотік; коефіцієнт затухання

Вступ

Коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19) і її наслідки є актуальною глобальною проблемою охорони здоров'я. В умовах розгортання пандемії COVID-19 по всьому світу наукова спільнота намагається вивчати не лише респіраторні, але й позалегеневі прояви цієї інфекції [1]. COVID-19 — гостре респіраторне вірусне захворювання, що викликається РНК-вірусом сімейства коронавірусів SARS-CoV-2 (2019 nCoV) людини [1–5]. Провідним шляхом інвазії є інтервенція вірусу в організм людини через епітелій, який має на поверхні рецептори ангіотензинперетворюючого ферменту 2 типу (АПФ2), що стає мішенню для вірусу через високу подібність S-білка вірусу та АПФ2. Вражаються епітеліоцити верхніх дихальних шляхів, шлунка, нирок, стравоходу, сечового міхура, клубової кишки, клітин серця і центральної нервової системи (ЦНС) [3]. У літературі описані зміни з боку печінки в пацієнтів з COVID-19, які переважно полягають у погіршенні перебігу хронічних захворювань печінки, що призводить до печінкової декомпенсації та печінкової недостатності з підвищеною смертністю. Було висунуто кілька гіпотез щодо потенційних механізмів, які використовуються коронавірусом тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 (SARS-CoV-2) для спричинення ураження печінки: первинне ураження печінки, спричинене прямою дією на рецептори АПФ2 гепатоцитів і холангіоцитів вірусу COVID-19, імуноопосередковане, а також гіпоксичне ушкодження печінки. SARS-CoV-2 можуть негативно впливати на метаболізм вільних жирних кислот у гепатоцитах.

Існує 4 механізми накопичення жиру в печінці: збільшення надходження жиру і вільних жирних кислот (ВЖК) із їжею та захоплення їх печінкою з кровотоку; посилення синтезу або пригнічення процесів β-окиснення ВЖК у мітохондріях гепатоцитів, що сприяє посиленню утворення тригліцеридів (ТГ), порушення виведення ТГ із гепатоцитів; надходження до печінки з кровотоку надлишкової кількості вуглеводів, що можуть бути перетворені на вільні жирні кислоти [3–9]. Крім того, зміни в печінці можуть бути спричинені гіпоксичним ушкодженням і лікарськими засобами (антибіотики й нестероїдні протизапальні препарати). Інфекція SARS-CoV-2 може викликати атеротромбоз декількох судин, одночасно вражаючи церебральне, коронарне й периферичне судинне русло. Дані літератури свідчать про те, що вірус викликає надмірну імунну відповідь, яка на додаток до цитопатичної дії вірусу може спричинити пошкодження ендотелію та протромботичну дисрегуляцію гемостазу [4]. Також у

пацієнтів з COVID-19 часто спостерігається одночасна дисфункція печінки і коагулопатія. Гіпотеза про те, що дисфункція печінки може бути опосередкована тромбозом мікросудин, була підтверджена результатами розтину і спостереженням випадків тромбозу портальних і синусоїдальних судин. Інші дані свідчать про кореляцію між гіперкоагуляцією та ураженням печінки при COVID-19, що підкреслюється зв'язком трансаміназ з коагулопатією, виявленою за допомогою лабораторних маркерів, таких як протромбінний час, міжнародне нормалізоване відношення, фібриноген, D-димер, продукти деградації фібрину/фібриногену і кількість тромбоцитів. Були запропоновані інші можливі механізми, такі як імуногенез пошкоджень (підвищений синтез прозапальних цитокінів: інтерлейкіну-6, -8, трансформуючого фактора росту β, фактора некрозу пухлини α), спричинених COVID-19, або масивна активація перицитів з подальшим фіброзом судинної стінки.

Ураження печінки при COVID-19 може мати перебіг у вигляді метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП або жирової хвороби печінки в минулому). МАСХП є основною причиною дифузних захворювань печінки. МАСХП може прогресувати до цирозу печінки з розвитком портальної гіпертензії та гепатоцелюлярної карциноми. Підраховано, що глобальна поширеність МАСХП становить 25,24 %, з прогресуванням до фіброзу 40,76 % і середньорічним темпом прогресування 0,09 % [1]. Причина того, що деякі пацієнти з МАСХП, навіть з низьким вмістом жиру в печінці, мають прояви стеатогепатиту, досі чітко не з'ясована, однією з причин може бути SARS-CoV-2. Добре відомо, що стадія стеатозу печінки (СП) пов'язана з метаболічним синдромом і високим серцево-судинним ризиком [2]. З іншого боку, нещодавно повідомлялося, що значний СП ускладнюється фіброзом у пацієнтів з МАСХП [3, 4, 8].

Низка наукових досліджень показали, що тяжкі форми COVID-19 і мультисистемного запального синдрому пов'язані з гострим дефіцитом аргініну як у дорослих, так і в дітей. З'явилося дедалі більше доказів ролі ураження ендотелію судин при COVID-19. Низька біодоступність аргініну в плазмі пов'язана з дисфункцією ендотелію, імунними порушеннями і гіперкоагуляцією. Високі рівні сироваткової фосфоліпази 2 АІІ (sPLA2-IIA), мітохондріальна дисфункція, а також мультисистемний запальний синдром відзначені у хворих на COVID-19, патогенетично схожий з перебігом хвороби Кавасакі у дітей. Подальші дослідження засвідчили, що рівень sPLA2 був у 10 раз вищий у хворих на COVID-19,

які померли. Крім цього, рівень смертності цих пацієнтів був пов'язаний з дисфункцією мітохондрій на відміну від осіб з легким перебігом COVID-19, які вижили.

Аргінін — напівзамінна амінокислота, важлива метаболічна ланка в утворенні сечовини в печінці, зменшує гіперамоніємію. Дефіцит аргініну в харчуванні гальмує ріст організму. Крім того, підвищуючи рівень соматотропного гормону, аргінін дає позитивний психотропний ефект, поліпшує настрій, зменшує симптоми депресії, покращує увагу, пам'ять. Він підвищує імунітет, впливаючи на активність Т-клітинної ланки, збільшує продукцію інтерлейкіну-2, лімфоцитів, рецепторну активність, зменшує вираженість імунодефіцитних станів. Уведення аргініну суттєво зменшує втрату ваги в посттравматичному й післяопераційному періодах. Тривале застосування аргініну спричиняє стійку вазодилатацію. Аргінін підвищує концентрацію інсуліну в плазмі крові, стимулює адаптаційні можливості організму [1]. Глутамін, який утворюється з аргініну, є умовно незамінною амінокислотою. Глутамін перешкоджає атрофічним процесам у слизовій оболонці тонкої кишки, поліпшує функціональний стан ентероцитів, знижує продукцію прозапальних цитокінів, поліпшує обмін білків і запобігає дефіциту глутатіону в м'язовій тканині, поліпшує азотистий баланс [1]. Аргінін прискорює загоєння ран, сприяє збільшенню м'язової маси. Безліч ефектів аргініну пояснюється тим, що він є донатором оксиду азоту (NO) [1, 7, 10].

Аргінін з позитивним ефектом застосовують для лікування СП, хронічного гепатиту і цирозу печінки (ЦП). Морфологічними дослідженнями доведено, що аргінін значно зменшує вираженість жирової дистрофії гепатоцитів, некрозів, запалення і фіброзу в печінці. За допомогою імуногістохімічного аналізу продемонстровано, що *in vivo* аргінін зменшує індуковані етанолом перичелюлярний фіброз і колагеноутворення в печінці [9–13]. Донатор оксиду азоту аргінін є патогенетично обґрунтованим у лікуванні МАСХП і ЦП за наявності портальної гіпертензії. У процесі лікування у хворих значно поліпшувалися показники портальної та печінкової гемодинаміки і мікроциркуляції, зменшувалася гіпоксія гепатоцитів [8].

Аргінін — амінокислота, яка бере участь у біосинтезі білка й метаболізмі сечовини, посилює детоксикаційну функцію печінки. Аргінін є попередником в процесі біосинтезу оксиду азоту, він чинить антиоксидантну дію, покращує мікроциркуляцію в печінці, зменшує гіпоксію і запалення. Після перорального застосування аргінін, який є умовно незамінною амінокислотою, метаболізується з утворенням орнітину. Рівні орнітину підвищуються в крові та печінці. Хоча для перевірки потенційних методів лікування, включно із застосуванням аргініну, потрібні рандомізовані клінічні дослідження, коли фармакокінетика і фармакодинаміка аргініну будуть повністю зрозумілими, для визначення ефективної та безпечної терапевтичної схеми лікування хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС) з МАСХП у поєднанні з COVID-19 ми вирішили вивчити потенційний механізм дії аргініну в лікуванні COVID-19 і його наслідків. Золотим стандартом дослідження печінкових

хвороб, а саме СП, є магнітно-резонансна томографія за методикою оцінки щільності протонів жиру, яка дозволяє визначити рівень накопичення жирних кислот і тригліцеридів, а також пункційна біопсія, але у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19, особливо в тих, які перебувають у тяжкому стані або потребують кисневої підтримки, слід використовувати більш доступні методи, які дозволять у палаті оперативно провести оцінку стеатозу печінки. Це може бути ультразвукова стеатометрія за методикою визначення коефіцієнта згасання (КЗ) ультразвуку в печінці.

У клінічній практиці важлива доступна, неінвазивна, інструментальна оцінка ефективності призначеної терапії при лікуванні МАСХП у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19. Тому визначення ультразвукових критеріїв оцінки кількості жиру в печінці, стану печінкового кровотоку, а також можливість корекції МАСХП аргініном становить великий інтерес при діагностично-уможеженні пацієнтів зі СП.

Мета: визначити ультразвукові критерії оцінки корекції МАСХП і порушень печінкового кровотоку за допомогою аргініну у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19.

Матеріали та методи

Проведено проспективне дослідження 52 пацієнтів з ІХС і лабораторно підтвердженим COVID-19 (верифікованим позитивним ПЛР-тестом на РНК SARS-CoV-2), U07.1 за МКХ-10. ІХС підтверджували за критеріями Європейського товариства кардіологів: перенесений інфаркт міокарда, інтервенційні процедури на коронарних артеріях (стентування або аортокоронарне шунтування), позитивний стрес-тест (навантажувальний тест із фізичним навантаженням або добутамінова стрес-ехокардіографія). Як контроль була використана група волонтерів без ІХС, ультразвукових і біохімічних ознак ураження печінки, з негативним ПЛР-тестом на COVID-19. Дослідження проводили при надходженні пацієнтів до стаціонару і через 6 місяців після виписки на базі Київської міської клінічної лікарні № 18 і лікарні «Медбуд» КО «Київміськбуд» (м. Київ) з грудня 2019 року по грудень 2022 року.

Критерії включення: вік 50–80 років, наявна ІХС, позитивний тест на COVID-19, МАСХП. Діагноз СП встановлювали за критеріями М. Hamaguchi [14]. Вимірювання КЗ у правій і лівій частках печінки (ПЧП і ЛЧП) проводили на приладі Soneus P7 (Ultrasign, Україна) з конвексним датчиком 1–6 МГц [14, 15].

Критерії виключення: гострий інфаркт міокарда, гостра кровотеча, термінальна стадія онкології, тяжка анемія, вагітність, відсутність інформованої згоди. Алергічна реакція на аргінін і глутамінову кислоту була критерієм виключення з дослідження.

Пацієнти були розподілені на дві групи: I група (n = 27) — пацієнти з ІХС, поєднаною з COVID-19, які додатково до стандартної медикаментозної терапії за наявності ознак СП отримували аргінін (таблетки 750 мг) у дозі 750 мг 1 раз на добу протягом 6 місяців після виписки зі стаціонару; II (група порівняння, n = 25) — пацієнти, які отримували стандартну медикаментозну терапію без додаткового призначення аргініну.

Дослідження було схвалено локальним Комітетом з питань етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол № 163 від 07.11.2022). Усі пацієнти надали інформовану згоду перед участю в дослідженні. Клінічні характеристики пацієнтів подані в табл. 1. Досліджувані групи були подібні за віком, статтю, ступенем ураження легеневої тканини, рівнем сатурації кисню, наявністю артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, ожиріння і ступенем тяжкості серцевої недостатності. Ступінь підвищення артеріального тиску (АТ) суттєво не відрізнявся між групами: гіпертонічна хвороба 1 ступеня (АТ = 140–159/90–99 мм рт.ст.) була діагностована у 12 (44,4 %) пацієнтів I групи і 13 (52,0 %) пацієнтів II групи, гіпертонічна хвороба 2 ступеня (АТ = 160–179/100–109 мм рт.ст.) — у 15 (56,0 %) I групи і 12 (48,0 %) пацієнтів II групи.

Лікування, призначене пацієнтам, суттєво не відрізнялося: інгібітори АПФ (раміприл, периндоприл, лізиноприл) отримували 15 (55,5,0 %) пацієнтів I групи і 13 (52,0 %) пацієнтів II групи, блокатори ангіотензинових рецепторів (валсартан, телмісартан, лосартан) — 12

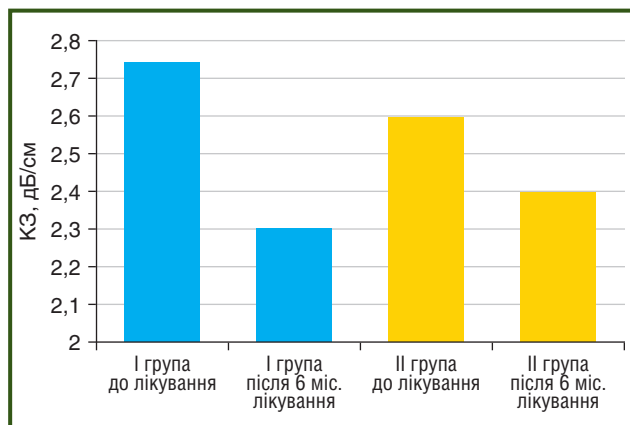
(44,4 %) і 12 (48,0 %) пацієнтів, бета-блокатори (бісопролол, карведилол, небіволол) — 22 (81,5 %) пацієнти I групи і 20 (80,0 %) пацієнтів II групи, низькомолекулярні гепарини (еноксапарин, фондапаринукс натрію), антитромбоцитарні препарати (ацетилсаліцилову кислоту або клопідогрель) і статини (аторвастатин або розувастатин) — 27 (100 %) хворих I групи і 25 (100 %) пацієнтів II групи відповідно. Після виписки зі стаціонару всі пацієнти отримували антитромботичні засоби (нові антикоагулянти або аспірин) постійно. Аргінін був призначений для поліпшення функції печінки в рамках лікування COVID-19 і його наслідків строком на 6 місяців 27 хворим I групи. Динамічна ультразвукова і лабораторна діагностика МАСХП була проведена при надходженні хворого до стаціонару і після 6 місяців прийому аргініну.

Ультразвукове дослідження виконували за допомогою датчика з конвексною матрицею С5 (3–5 МГц) у В-режимі відповідно до стандартних рекомендацій. Оцінювали такі параметри: пікову систолічну швидкість (ПСШ) власної печінкової артерії (ВПА), ПСШ верхньої брижової артерії (ВБА), ПСШ ворітної вени

Таблиця 1 — Клінічні й лабораторні характеристики пацієнтів, n (%)

Показник	Контроль (n = 25)	I група (n = 27)	II група (n = 25)
Вік, роки	55 (40–65)	61 (50–80)	63 (45–78)
Чоловіки, %	21 (84,0)	20 (74,0)	19 (76,0 %)
Рівень ураження легень: МСКТ-1 (до 25 %) МСКТ-2 (25–50 %) МСКТ-3 (50–75 %)	–	13 (48,0) 11 (41,0) 3 (11,0)	14 (56,0) 9 (36,0) 2 (8,0)
Рівень сатурації, SD	98 ± 2	92 ± 11	93 ± 15
Артеріальна гіпертензія, n (%)	–	27 (100)	25 (100)
Перенесений інфаркт міокарда, n (%)	–	15 (55,5)	11 (44,0)
Серцева недостатність NYHA I, n (%)	–	6 (22,2)	8 (32,0)
Серцева недостатність NYHA II, n (%)	–	14 (52,0)	12 (48,0)
Серцева недостатність NYHA III, n (%)	–	7 (26,0)	5 (20,0)
Цукровий діабет, n (%)	–	12 (44,0)	10 (40,0)
Індекс маси тіла, кг/м ²	25,9 (20,1–33,8)	26,8 (23,5–34,9)	28,1 (20,9–40,1)
Загальний холестерин, ммоль/л	4,1 (3,0; 4,8)	5,4 (3,3; 7,8)*	5,7 (3,1; 8,3)**
АСТ, од/л	32 (15; 35)	57 (19; 187)*	61 (21; 196)*
АЛТ, од/л	34 (17; 38)	54 (21; 193)*	56 (18; 174)*. **
Загальний білірубін (норма 0,5–20,5), ммоль/л	18,7 (6,3; 20,1)	23,5 (5,1; 37,4)*	25,1 (4,3; 40,2)*. **
ГГТ, од/л	26,9 (8,5; 38,1)	35,1 (9,3; 85,6)*	33,9 (8,7; 90,1)**
Тригліцериди, ммоль/л	1,76 (0,50; 2,19)	2,26 (0,59; 3,61)*	2,09 (0,51; 3,42)**
Індекс НОМА	1,83 (0,79; 2,70)	2,17 (0,85; 2,94)*	2,54 (0,82; 3,61)**
КЗ, дБ/см	2,0 (1,8; 2,1)	2,7 (2,5; 3,2)*	2,6 (2,5; 3,3)**
1 ст. МАСХП (КЗ 2,20–2,29) за M. Sasso, n (%)	–	10 (37,0)	11 (44,0)
2 ст. МАСХП (КЗ 2,30–2,89) за M. Sasso, n (%)	–	12 (44,4)	11 (44,0)
3 ст. МАСХП (КЗ ≥ 2,90) за M. Sasso, n (%)	–	5 (19,0)	3 (12,0)

Примітки: * — $p < 0,05$ — вірогідність різниці між показниками контрольної та I групи; ** — $p < 0,05$ — вірогідність різниці між показниками контрольної та II групи; ГГТ — гамма-глутамілтранспептидаза; індекс НОМА = інсулін натще (мкОд/мл) × глюкоза натще (ммоль/л)/22.



Примітки: I група — пацієнти з ІХС і супутнім COVID-19, які отримували аргінін; II група — пацієнти з ІХС і супутнім COVID-19, які отримували стандартну терапію без аргініну.

Рисунок 1 — Показник КЗ у пацієнтів з ішемічною хворобою серця із супутнім COVID-19

(ВВ), діаметр ВВ, розмір загальної жовчної протоки (ЗЖП), у 2В-режимі визначали товщину лівої частки печінки і правої частки печінки, визначали діаметр аорти (АО) в черевному відділі, діаметр нижньої порожнистої вени (НПВ), методом зсувно-хвильової еластографії (ЗХЕ) визначали модуль Юнга (кПа), стеатометрію проводили за методом визначення КЗ у дБ/см (рис. 1, табл. 2). Стадіювання СП за результатами ультразвуку проводили за шкалою, запропонованою M. Sasso et al. і валідованою за морфологічною шкалою жирової активності [16]: S0 — до 2,20 дБ/м, S1 — від 2,20 до 2,29 дБ/м, S2 — від 2,30 до 2,89 дБ/м, S3 — понад 2,90 дБ/м.

Концентрацію С-реактивного білка (СРБ) визначали методом імуноферментного аналізу з використанням реактивів Biomerica (США), рівень фібриногену визна-

чали імунотурбідиметричним методом за допомогою діагностичного набору Dia-FIB, Diagon (Угорщина) за методом Клауса.

Повторне обстеження пацієнтів проводили через 6 місяців після лікування.

Результати дослідження заносили в електронну базу даних для статистичної обробки за допомогою програми Statistica v. 7.0 і v. 14.0 (TIBCO Software Inc., США). У разі нормального гаусівського розподілу кількісні показники подані у вигляді М (середнє) ± SD (стандартне відхилення), у разі розподілу, відмінного від нормального, — у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного розмаху (Q25; Q75). Змінні порівнювали за допомогою критеріїв Фішера або Манна — Уїтні. Кореляційний аналіз використовувався для вивчення зв'язку між двома змінними з використанням коефіцієнта кореляції Спірмена або Пірсона. Статистичну значущість відмінностей між якісними показниками оцінювали за допомогою критерію χ^2 . Результати вважали вірогідними, якщо ймовірність помилки становила < 0,05, що відповідає критеріям, прийнятим у медико-біологічних дослідженнях.

Результати

При первинному обстеженні пацієнтів показники спланхнічного кровотоку, ультразвукові розміри правої та лівої частки печінки і КЗ не мали вірогідних відмінностей між групами. Відзначено збільшення КЗ у всіх пацієнтів I і II групи порівняно з контролем. Швидкість кровотоку у ВПА була більшою в I і II групах порівняно з контролем, кровотік у ВВ був меншим у I і II групах, ніж у здорових волонтерів. Рівні фібриногену і СРБ були підвищені в I і II групі на початку дослідження. Під час включення пацієнтів у дослідження було виявлено прямий зв'язок помірної сили між рівнем фібриногену плазми крові та КЗ у пацієнтів I групи ($r = 0,54$; $p < 0,01$), а також ($r = 0,51$; $p < 0,05$) у хворих II групи.

Таблиця 2 — Динаміка показників спланхнічного кровотоку у хворих на ІХС у поєднанні із супутнім COVID-19 (М (Q25; Q75))

Показник	Контроль	I група (лікування аргініном)		II група (стандартне лікування)	
		До призначення	Після 6 міс. лікування	До призначення	Після 6 міс. лікування
ВПА, см/с	33,2 (15,3; 41,9)	50,1 (16,8; 52,5)*	34,7 (19,8; 46,0)#	52,2 (17,5; 65,7)*	48,8 (16,9; 58,2)*
ВБА, см/с	126,1 (110,4; 143,7)	167,5 (121,5; 181,7)*	138,8 (120,4; 151,6)*	168,2 (123,5; 179,1)*	155,3 (120,8; 173,6)*
ВВ, см/с	25,3 (19,5; 31,2)	18,2 (16,6; 22,7)*	22,5 (19,2; 23,5)#	18,5 (17,2; 20,9)*	19,8 (16,9; 22,4)*
ВВ, мм	8,5 (5,2; 10,8)	11,1 (7,0; 13,5)*	10,4 (5,2; 11,8)	11,9 (6,7; 12,7)	11,1 (5,5; 12,2)
ЗЖП, мм	3,5 (2,1; 5,0)	3,9 (2,5; 5,0)	3,6 (2,1; 4,3)	3,8 (2,2; 5,1)	3,6 (2,1; 4,6)
ПЧП, мм	121 (110; 135)	152 (123; 171)*	146 (115; 152)#	148 (121; 161)*	139 (126; 151)
ЛЧП, мм	51 (40; 62)	64 (41; 73)	52 (40; 61)#	62 (45; 71)	57 (40; 68)
АО, мм	15 (11; 21)	18 (13; 23)	17 (12; 22)	18 (14; 23)	19 (13; 22)
НПВ, мм	18 (15; 22)	21 (17; 24)	21 (16; 24)	22 (18; 24)	21 (17; 23)
КЗ, дБ/см	2,0 (1,8; 2,1)	2,7 (2,5; 3,2)*	2,4 (2,3; 2,8)#	2,6 (2,5; 3,3)*	2,5 (2,4; 3,0)*
ЗХЕ, кПа	4,1 (2,6; 5,2)	5,7 (4,2; 7,2)*	5,1 (3,0; 6,8)	5,9 (4,1; 7,2)*	5,7 (4,0; 6,8)*

Примітки: # — $p < 0,05$ — вірогідність різниці між показниками до і після призначення аргініну в I групі; * — $p < 0,05$ — вірогідність різниці показників з контрольною групою.

Через 6 місяців лікування аргініном у пацієнтів групи I відзначено поліпшення печінкового кровотоку: вірогідне зниження ПСШ у ВПА і збільшення швидкості кровотоку у ВВ, зменшення діаметра ВВ, а також зменшення товщини ПЧП і ЛЧП.

Повторне дослідження рівня СП виявило вірогідне зменшення значення КЗ тільки в I групі. У пацієнтів групи II вірогідних змін значення КЗ не виявлено (табл. 2).

Через 6 місяців лікування плазмові концентрації СРБ вірогідно знизилися: з 18,2 (1,5; 48,3) до 6,4 (1,2; 13,9) мг/л у I групі ($p = 0,01$) і з 15,7 (1,4; 31,2) до 5,8 (1,2; 11,6) мг/л у II групі ($p = 0,01$). Через 6 місяців лікування плазмові концентрації фібриногену знизилися: з 4,81 (2,18; 5,23) до 2,68 (1,21; 2,95) мг/л у I групі ($p = 0,03$) і з 4,71 (3,34; 5,82) до 2,58 (1,26; 3,93) мг/л у II групі ($p = 0,04$) (табл. 2).

Спостерігалися обернені кореляційні зв'язки КЗ з кровотоком у ВПА ($r = -0,51$; $p < 0,05$) (табл. 3).

Обговорення

Проводиться активний пошук найбільш ефективного лікування COVID-19, а також його ускладнень. У нашому дослідженні при виборі адекватної терапії МАСХП у хворих на ІХС при поєднанні з COVID-19 ми використали аргінін як найбільш оптимальний гепато- і ендотеліопротектор, що впливає на провідні біохімічні компоненти СП: порушення обміну глюкози, резистентність до інсуліну, окиснювальний стрес і дисліпідемію [1–5, 4–12].

У хворих з ІХС і МАСХП при поєднанні з COVID-19 відзначається значне поліпшення внутрішньопечінкового кровообігу, що узгоджується з даними інших дослідників [18]. При порушенні толерантності до вуглеводів у хворих на МАСХП порушення внутрішньопечінкової гемодинаміки менш виражені [18], але в наших пацієнтів було виявлено порушення співвідношення ПСШ у ВПА і ВВ (збільшення кровотоку у ВПА при зниженні кровотоку у ВВ), ці дані відповідають наведеним у дослідженні A. Balci et al. (2008) [17].

Існує залежність між показниками, що характеризують інтенсивність кровообігу в печінці та стан обмінних процесів: внутрішньопечінковий кровообіг підвищується при нормалізації обмінних порушень [18]. За нашими даними, що відповідали результатам дослідження M. Sabry (2021), зменшення портального кровотоку і збільшення печінкового артеріального кровотоку при МАСХП корелює з тяжкістю захворювання і може допомогти як неінвазивний маркер у діагностиці

та визначенні градації неалкогольної жирової хвороби печінки [19]. Щодо доплерографічних показників ВВ це дослідження виявило статистично значущі відмінності між основною та контрольною групами. Максимальна швидкість кровотоку у ВВ в основній групі була нижчою, ніж у контрольній групі, що узгоджується з даними E. Besir et al. (2016) [20], P. Balasubramanian et al. (2016) [21]. У нашому дослідженні була відзначена тенденція до зниження максимальної швидкості кровотоку у ВВ залежно від ступеня СП (за M. Sasso, 2016), це узгоджується з даними E. Besir [20] і P. Balasubramanian (2016) [21], але не Ehsan et al. (2011) [22], які не виявили вірогідної різниці в НПВ між ступенями жирової дистрофії печінки.

Дані щодо швидкості кровотоку ВВ та індексу пульсації ВВ можна пояснити гіпотезою G. Dos Reis, M.L. Monteiro, D.E. Ferreira et al. (2016): інфільтрація печінки жиром збільшує опір потоку у ВВ, зменшуючи печінковий портальний кровотік [23]. Стосовно доплерографії ВПА наше дослідження показало, що ПСШ у ВПА була вищою у хворих на МАСХП. Це узгоджується з даними Claudio et al. (2016) [24] і P. Balasubramanian [20]. Ці дані про збільшення кровотоку в печінковій артерії можна пояснити певним компенсаторним механізмом для зменшення портального кровотоку по ВВ при прогресуванні СП [17]. У нашому дослідженні аргінін селективно збільшує кровотік у ВВ і зменшує у ВПА, що узгоджується з даними S. Kakumitsu (2003) [25]. Прийом аргініну збільшував кровотік у ВВ, але не в АО і ВПА. Лікування аргініном виявляється корисним, оскільки поліпшує гепатоспланхнічну перфузію та оксигенацію у хворих на ІХС з МАСХП під час COVID-19, імовірно, через посилення синтезу NO, не викликаючи шкідливих системних побічних ефектів, що відповідає даним M. Poeze (2011) [26].

Амінокислота L-аргінін слугує не тільки будівельним блоком білка, але й важливим субстратом для синтезу NO, креатину, поліамінів, гомоаргініну у ссавців і людей [27]. NO як основна судинорозширювальна речовина збільшує приплив крові до тканин. Аргінін і його метаболіти відіграють важливу роль в обміні речовин, зокрема, він необхідний для підтримки циклу сечовини в активному стані для детоксикації аміаку. Ця амінокислота також активує сигнальні шляхи кінази фокальної адгезії у ссавців, тим самим стимулюючи синтез білка, пригнічуючи автофагію та протеоліз, посилюючи міграцію клітин і загоєння ран, поліпшуючи виживання і ріст плода і збільшуючи вироблення молочних білків [27–29].

Таблиця 3 — Кореляція рівня фібриногену, КЗ, СРБ з показниками печінкового кровотоку

Показники	ВПА	ВБА	ВВш	ВВд	ЗЖП	ПЧП	ЛЧП	АО	НПВ	МЮ
КЗ	-0,51	-0,31	0,51	0,49	-0,52	0,53	0,55	0,34	0,42	0,52
Ф-н	-0,41	-0,36	0,45	0,32	0,41	0,46	0,42	0,28	0,33	0,57
СРБ	-0,37	-0,29	0,39	0,46	0,37	0,44	0,46	0,23	0,37	0,49

Примітки: ф-н — рівень фібриногену; ВВш — пікова систолічна швидкість кровотоку у ворітній вені; ВВд — діаметр ворітної вені; МЮ — модуль Юнга.

Позитивний вплив аргініну на перебіг МАСХП у хворих на ІХС при поєднанні з COVID-19 зумовлений поліпшенням ендотеліальної та мітохондріальної функцій, а також зменшенням мультисистемного запального синдрому. Akerstrom et al. продемонстрували, що NO інгібує певні етапи циклу реплікації SARS-CoV у концентраційно-залежний спосіб, існує два специфічних механізми, які NO використовує для пригнічення реплікації SARS-CoV [29]. Перший механізм пов'язаний з порушенням пальмітоїлювання білка S (депальмітоїлювання). Таке порушення впливає на здатність S-протеїну взаємодіяти з АПФ2. Другий механізм полягає в тому, що NO зменшує кількість реплікації вірусної РНК на початку циклу реплікації через вплив цистеїнових протеаз, що кодуються SARS-CoV [29]. Терапія аргініном як активним донатором NO, використана на оптимальній стадії інфекції, може стати доступним і переконливим варіантом під час лікування хворих на ІХС із COVID-19 з МАСХП.

Було зроблено декілька спроб розробки бальних систем або візуальних технік, що дають змогу провести неінвазивну діагностику МАСХП (магнітно-резонансна і ультразвукова стеатометрія) та уникнути необхідності проведення біопсії печінки. До цього часу жодна з них не була ретельно випробувана в проспективних подвійних сліпих дослідженнях, так само як і не була доведена їхня можливість вірогідного прогнозування або відповіді на терапію. Більшість спеціальних сироваткових тестів/шкал доступні тільки в окремих лабораторіях або дослідницьких центрах і лише за значну ціну, тому вони становлять малу цінність у країнах з обмеженими ресурсами. Спеціалізовані візуальні методи, включно з FibroScan і магнітно-резонансною томографією, мають ті самі обмеження — проблеми з доступністю, висока вартість і відсутність достатніх проконтрольованих даних. Отже, ми підтримали позицію M. Sasso (2012), A.M. Diehl (2017), A. Balci et al. (2008), M. Sabry et al. (2021), що КЗ є основним критерієм оцінки СП, а показники печінкової гемодинаміки (швидкість кровотоку у ВВ, ВПА) є додатковими критеріями оцінки впливу аргініну на перебіг МАСХП у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19.

Визначення КЗ є зручним, безпечним, доступним способом оцінки ступеня стеатозу печінки у хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 і може бути використане в рутинній практиці лікарів УЗД для оцінки ефективності призначеної терапії хворим в динаміці. Описані ефекти поліпшення печінкової перфузії, а також стану реології крові завдяки протизапальному, антиоксидантному ефекту, ендотеліопротективній функції аргініну дають можливість рекомендувати застосування цього препарату в даній категорії пацієнтів для зменшення негативного впливу COVID-19 на функцію печінки.

Корекцію МАСХП слід проводити за допомогою модифікації стилю життя (відмова від паління, алкоголю, вживання вуглеводів, збільшення фізичних навантажень), середземноморської дієти, використання ендотеліопротекторів, таких як статини, бета-блокатори, інгібітори АПФ (блокатори рецепторів ангіотензину), аспірину або антитромботичних препаратів у комбінації з аргініном [30–32].

Висновок

У хворих на ІХС у поєднанні з COVID-19 за наявності МАСХП було виявлено зниження кровотоку у ВВ, збільшення ПСШ у ВПА. При використанні аргініну впродовж 6 місяців у поєднанні зі стандартною терапією згідно з протоколами Європейської асоціації кардіологів відзначено вірогідне зниження КЗ, ПСШ у ВПА, а також збільшення кровотоку у ВВ. Це вказує на можливість використання КЗ як основного маркера, а ПСШ у власній печінковій артерії і кровотоку у ВВ — як додаткових критеріїв ультразвукової оцінки корекції МАСХП за допомогою аргініну у хворих на ІХС у поєднанні з коронавірусною хворобою COVID-19.

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

Інформація про фінансування. Це дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Згода на публікацію. Усі автори ознайомилися з рукописом і дали згоду на його публікацію.

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

Список літератури

1. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol.* 2019 Oct 28;25(40):6053-6062. Published online 2019 Oct 28. doi: 10.3748/wjg.v25.i40.6053.
2. D'Ardes D, Boccatonda A, Cocco G, Fabiani S, Rossi I, Bucchi M, Guagnano MT, Schiavone C, Cipollone F. Impaired coagulation, liver dysfunction and COVID-19: Discovering an intriguing relationship. *World J Gastroenterol.* 2022;28(11):1102-1112. PMID: 35431501. DOI: 10.3748/wjg.v28.i11.1102.
3. Ali FEM, Abd El-Aziz MK, Ali MM, Ghogar OM, Bakr AG. COVID-19 and hepatic injury: cellular and molecular mechanisms in diverse liver cells. *World J Gastroenterol.* 2023 Jan 21;29(3):425-449. Published online 2023 Jan 21. doi: 10.3748/wjg.v29.i3.425.
4. Skrypnyk IM, Maslova GS, Shcherbak OV. Nonalcoholic steatohepatitis as a risk factor for the development and progression of coronary heart disease. *Health of Ukraine.* 2021;1(59):33-34.
5. Mansour S, Marjeh R, Kluger Y, Gilshtein H, Khuri S. Post-COVID-19 Cholangiopathy: A Recent Indication for Liver Transplantation. *Journal of Clinical Medicine Research.* 2023;15(4):250-254. doi: https://doi.org/10.14740/jocmr4914.
6. Hayden MR. Endothelial activation and dysfunction in metabolic syndrome, type 2 diabetes and coronavirus disease 2019. *J Int Med Res.* 2020;48(7):0300060520939746. doi: 10.1177/0300060520939746.
7. Snider JM et al. Group IIA secreted phospholipase A2 is associated with the pathobiology leading to COVID-19 mortality. *J Clin Invest.* 2021 Oct 1;131(19):e149236. doi: 10.1172/JCI149236. Emo 6A.
8. Hedenstierna G, Chen L, Hedenstierna M, Lieberman R, Fine DH. Nitric oxide dosed in short bursts at high concentrations may

protect against Covid 19. *Nitric Oxide*. 2020;103:1-3. doi: 10.1016/j.niox.2020.06.005.

9. Assumpção CR, Brunini TM, Pereira NR, Godoy-Matos AF, Siqueira MA, Mann GE, et al. Insulin resistance in obesity and metabolic syndrome: Is there a connection with platelet l-arginine transport? *Blood Cells Mol Dis*. 2011;45(4):338-342. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.10.003.

10. Huang PL. eNOS, metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2009;20(6):295-302. doi: 10.1016/j.tem.2009.03.005.

11. Mendrick DL, Diehl AM, Topor LS, Dietert RR, Will Y, La Merrill MA, et al. Metabolic syndrome and associated diseases: from the bench to the clinic. *Toxicol Sci*. 2018;162(1):36-42. doi: 10.1093/toxsci/kfx233.

12. Guimarães LMF, Rossini CVT, Lameu C. Implications of SARS-Cov-2 infection on eNOS and iNOS activity: Consequences for the respiratory and vascular systems. *Nitric Oxide*. 2021;111-112:64-71. doi: 10.1016/j.niox.2021.04.003.

13. Hill MA, Mantzoros C, Sowers JR. Commentary: COVID-19 in patients with diabetes. *Metabolism*. 2020;107:154217. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154217.

14. Targher G, Byrne CD, Tilg H. MASLD: a systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications. *Gut*. 2024 Mar 7;73(4):691-702. doi: 10.1136/gutjnl-2023-330595. PMID: 38228377.

15. Chan WK, Chuah KH, Rajaram RB, Lim LL, Ratnasingam J, Vethakkan SR. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A State-of-the-Art Review. *J Obes Metab Syndr*. 2023 Sep 30;32(3):197-213. doi: 10.7570/jomes23052. Epub 2023 Sep 13. PMID: 37700494; PMCID: PMC10583766.

16. Sasso M, Tengher-Barna I, Ziol M, Miette V, Fournier C, Sandrin L, et al. Novel controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of steatosis using Fibroscan (R): Validation in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2012;19(4):244-253. https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01534.x.

17. Balci A, Karazincir S, Sumbas H, Oter Y, Egilmez E, Inandi T. Effects of diffuse fatty infiltration of the liver on portal vein flow hemodynamics. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2008;36(4):134-140. https://doi.org/10.1002/jcu.20440.

18. Hryshina RA. Non-alcoholic fatty liver disease. *Vrachebnoe delo*. 1985:87-88.

19. Sabry M, Youssef T, Shaker M, et al. Portal venous and hepatic artery hemodynamic variation in non-alcoholic fatty liver disease. *Egyptian Liver Journal*. 2021;11(58). https://eglj.springeropen.com/articles/10.1186/s43066-021-00130-7.

20. Besir E, Ali T, Ramazan B, et al. Portal vein hemodynamics in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(8):TC07-TC10.

21. Balasubramanian P, Boopathy V, Govindasamy E, et al. Assessment of portal venous and hepatic artery haemodynamic variation in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(8):TC07-TC10.

22. Ehsan S, Ghanaei FM, et al. Comparison of portal vein doppler indices and hepatic vein doppler waveform in patients with nonalcoholic fatty liver disease with healthy control. *Hepat Mon*. 2011;11(9):740-744. https://doi.org/10.5812/kowsar.1735143X.729.

23. Dos Reis G, Monteiro ML, Ferreira DE, et al. Liver haemodynamic patterns in nonalcoholic steatosis: Doppler ultrasonography and histological evaluation. *Gastroenterol Dietol*. 2016;62(1):19-29.

24. Claudio T, Marco T, Stefano R, et al. Hepatic artery resistive index (HARI) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score in NAFLD patients: cut-off suggestive of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) evolution. *J Ultrasound*. 2016;19(3):183-189.

25. Kakumitsu S, Shijo H, Yokoyama M, Kim T, Akiyoshi N, Ota K, et al. Effects of L-arginine on the systemic, mesenteric, and Hepatic circulation in patients with cirrhosis. First published: 30 December 2003. https://doi.org/10.1002/hep.510270210.

26. Poeze M, Bruins MJ, Kessels F, Luiking YC, Lamers WH, Deutz NEP. Effects of L-arginine pretreatment on nitric oxide metabolism and hepatosplanchnic perfusion during porcine endotoxemia. *Am J Clin Nutr*. 2011 Jun;93(6):1237-1247. doi: 10.3945/ajcn.110.007237.

27. Wu G, Bazer FW, Davis TA, Kim SW, Li P, Rhoads JM et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids*. 2009 May;37(1):153-168. doi: 10.1007/s00726-008-0210-y.

28. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, Wang X, Santulli G, Trimarco V. Arginine and Endothelial Function. *Biomedicines*. 2020;8(8):277. https://doi.org/10.3390/biomedicines8080277.

29. Akerström S, Gunalan V, Keng CT, Tan YJ, Mirazimi A. Dual effect of nitric oxide on SARS-CoV replication: Viral RNA production and palmitoylation of the S protein are affected. *Virology*. 2009;395:1-9. doi: 10.1016/j.virol.2009.09.007.

30. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2017 Nov 23;377(21):2063-2072. doi: 10.1056/NEJMra1503519.

31. Simon TG, Wilechansky RM, Stoyanova S, et al. Aspirin for Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease Without Cirrhosis. *JAMA*. 2024; 331(11):920-929. doi: 10.1001/jama.2024.1215.

32. An Y, Yun SJ, Yang I-H, Kim DH, Yang DM. Predictive Performance of Ultrasound-Determined Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease Severity for Intermediate and High Risk of Coronary Heart Disease. *J Korean Soc Radiol*. 2019;80(6):1190-1202. https://doi.org/10.3348/jksr.2019.80.6.1190. pISSN 1738-2637/eISSN 2288-2928.

Отримано/Received 05.04.2024

Рецензовано/Revised 16.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.04.2024 ■

Information about authors

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

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

Olga Safonova, Ultrasound Diagnostics Doctor, Communal non-commercial enterprise "Kyiv City Clinical Hospital 18", Kyiv, Ukraine; e-mail: kmkl18@ukr.net; https://orcid.org/0009-0007-8839-4268

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

Information about funding. This study received no external funding.

Consent to publish. All authors have read the manuscript and agreed to its publication.

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

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

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Medical Center "Medbud", Kyiv, Ukraine

³ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴ Communal Non-Commercial Enterprise "Kyiv City Clinical Hospital 18", Kyiv, Ukraine

Ultrasound criteria for assessing the correction of metabolic-associated fatty liver disease and liver blood flow disorders using arginine in patients with coronary artery disease in combination with COVID-19

Abstract. Background. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) remains one of the most urgent global health problems today. In the conditions of its spread around the world, the global scientific community is trying to study not only respiratory, but also extrapulmonary manifestations of this infection. It is known that with COVID-19, the endothelium, the hemostasis system, and the liver are affected with the occurrence of such a complication as metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). The most vulnerable group of patients in terms of coronavirus disease and its complications (including MASLD) are those with coronary heart disease (CAD), therefore the search for effective drugs and optimal ultrasound criteria to evaluate liver steatosis in the dynamics of treatment is the main task of modern medicine. Goal: to determine the ultrasound criteria for assessing the correction of MASLD and liver blood flow disorders using arginine in patients with CAD associated with COVID-19. **Materials and methods.** A prospective study was conducted in 52 patients with CAD combined with PCR-positive COVID-19. The study was carried out upon admission to the hospital and 6 months after discharge. Group I (n = 27) consisted of CAD + COVID-19 patients who, in addition to standard therapy for MASLD, received arginine for 6 months after discharge from the hospital; group II (comparison group, n = 25) included participants who received standard therapy without arginine. **Results.** Splanchnic artery duplex scanning at baseline showed that 21 (78.0 %) patients in group I and 19 (76.0 %) in group II had a decrease in peak systolic velocity (PSV) in the proper hepatic artery (PHA), an increase in portal vein blood flow at the beginning of treatment, as well as increased liver size in 20 (74.0 %)

patients in group I and 17 (68.0 %) in group II. An increase in the attenuation coefficient was detected in all patients of groups I and II. There were no differences between the groups at the time of inclusion in the study in terms of splanchnic blood flow and attenuation coefficient. After 6 months of arginine treatment, an improvement in the portal vein blood flow and a decrease in blood flow velocity in the PHA, a decrease in the diameter of the portal vein, a decrease in the size of the right and left liver lobes were found in group I, with no improvement in group II. A repeated study revealed a decrease in the attenuation coefficient in group I and no changes in group II. At the beginning of the study, a direct correlation was found between fibrinogen and the attenuation coefficient in group I ($r = 0.54$; $p < 0.05$), as well as in group II ($r = 0.51$; $p < 0.05$). After 6 months, C-reactive protein decreased in both groups. **Conclusions.** In patients with CAD combined with COVID-19 in the presence of MASLD, a decrease in the portal vein blood flow and an increase in PSV in the PHA were found. When arginine was used for 6 months in combination with standard therapy, according to the European Society of Cardiology protocols, there was a significant decrease in the attenuation coefficient, PSV in the PHA, and an increase in the portal vein blood flow. This indicates the possibility of using the attenuation coefficient as the main marker, and PSV in the PHA and the portal vein blood flow as additional criteria for ultrasound assessment of MASLD correction with arginine in patients with CAD combined with COVID-19.

Keywords: coronary artery disease; COVID-19; metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; hepatic blood flow; attenuation coefficient

UDC 616.36-003.826+616.125-008.313

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.602>

O.B. Teslenko, S.V. Fedorov, M.V. Bielinskiy, A.S. Herashchenko, N.B. Nyshchuk-Oliinyk
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Synergistic effects of ursodeoxycholic acid, and quercetin on liver function and systemic inflammation in non-alcoholic fatty liver disease and atrial fibrillation patients

Abstract. Background. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and atrial fibrillation (AF) co-occur with significant clinical implications, necessitating therapeutic strategies that address the multifaceted nature of these conditions. This study evaluated the efficacy of standard treatment alone versus combined treatments with ursodeoxycholic acid (UDCA) and quercetin in patients with NAFLD and AF, focusing on improvements in liver function, lipid profile, systemic inflammation, and fibrosis markers. **Aim:** to evaluate and compare the efficacy of standard treatment alone versus standard treatment combined with ursodeoxycholic acid with and without quercetin in patients with non-alcoholic fatty liver disease and concurrent atrial fibrillation. **Materials and methods.** In a prospective, randomized, controlled trial, 127 patients with diagnosed NAFLD and concurrent AF were enrolled. They were divided into three groups: group 1 — standard treatment ($n = 42$), group 2 — standard treatment plus UDCA ($n = 44$), and group 3 — standard treatment plus UDCA and quercetin ($n = 41$). The primary outcomes included changes in liver function tests (alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transferase, alkaline phosphatase), lipid profile (total cholesterol, low- and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglycerides), and non-invasive liver fibrosis scores (NFS, FIB-4). Secondary outcomes focused on systemic inflammation markers (C-reactive protein, galectin-3, soluble ST2) and fibronectin levels. **Results.** All treatment groups showed significant improvements in liver function tests and lipid profiles. Group 3 exhibited the most substantial reductions in ALT, AST, and improvements in HDL-C, indicating enhanced hepatoprotective and lipid-modulating effects. Systemic inflammation markers and fibronectin levels decreased significantly in groups receiving UDCA and quercetin, with the most pronounced effects observed in group 3, suggesting potent anti-inflammatory and anti-fibrotic action. Additionally, significant improvements in NFS and FIB-4 scores in group 3 highlight the anti-fibrotic potential of combining UDCA and quercetin with standard treatment. **Conclusions.** The addition of UDCA and quercetin to standard treatment for patients with NAFLD and AF significantly improves liver function, lipid metabolism, and reduces systemic inflammation and fibrosis, compared to standard treatment alone. These findings suggest a synergistic effect of UDCA and quercetin, offering a promising therapeutic strategy for managing the complex interplay between NAFLD and AF.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; atrial fibrillation; ursodeoxycholic acid; quercetin; liver function; systemic inflammation; fibrosis

Introduction

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) represents a spectrum of liver conditions not attributable to excessive alcohol consumption, ranging from simple steatosis to non-alcoholic steatohepatitis, potentially progressing to cirrhosis and hepatocellular carcinoma [1].

NAFLD is increasingly recognized as hepatic manifestation of metabolic syndrome, with its prevalence rising in parallel with that of obesity, type 2 diabetes mellitus, and other metabolic disorders [2]. Thus, the term “metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease” was proposed.

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

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

Для кореспонденції: Белінський Микита Вадимович, доктор філософії з медицини, кафедра внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна; e-mail: mbelinskiy@ifnmu.edu.ua, nbelinskiy@gmail.com; тел.: +380 (99) 727-30-23

For correspondence: Mykyta Bielinskiy, PhD in Medicine, Department of Internal Medicine 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska st., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine; e-mail: mbelinskiy@ifnmu.edu.ua, nbelinskiy@gmail.com; phone: +380 (99) 727-30-23

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

The complexity of NAFLD is further compounded when occurring concomitantly with cardiovascular diseases, such as atrial fibrillation (AF). AF, the most common sustained cardiac arrhythmia, is associated with significant morbidity and mortality. The interplay between AF and NAFLD is bidirectional: NAFLD can increase the risk of developing AF, while AF can exacerbate the progression of NAFLD through various mechanisms, including systemic inflammation and altered cardiac and hepatic metabolism [3, 4].

Current guidelines for NAFLD treatment emphasize lifestyle modifications and the management of metabolic comorbidities. However, these approaches often require adjunctive pharmacotherapy to address the multifactorial pathophysiology of NAFLD, especially in the context of coexisting conditions like AF [5].

Ursodeoxycholic acid (UDCA) has been explored for its hepatoprotective properties and potential benefits in NAFLD treatment, primarily due to its ability to modulate bile acid composition, reduce liver enzyme levels, and improve liver histology in certain subsets of patients [6]. Quercetin, a flavonoid with potent antioxidant and anti-inflammatory properties, has shown promise in preclinical studies for its capacity to ameliorate liver steatosis, inflammation, and fibrosis [7].

The rationale for combining UDCA and quercetin with standard treatment stems from their distinct yet complementary mechanisms of action, which may synergistically confer enhanced hepatoprotective effects, potentially attenuating the progression of NAFLD and its complications in patients with AF. This hypothesis is underpinned by the need for novel therapeutic strategies that can effectively target the multifaceted pathophysiology of NAFLD and its intersection with cardiac arrhythmias.

The aim was to evaluate and compare the efficacy of standard treatment alone versus standard treatment combined with ursodeoxycholic acid with and without quercetin in patients with non-alcoholic fatty liver disease and concurrent atrial fibrillation.

Materials and methods

This was a prospective, randomized, controlled trial involving people diagnosed with NAFLD and concurrent AF. We recruited 127 patients from the therapeutic departments of Ivano-Frankivsk Central Clinical Hospital and Ivano-Frankivsk City Clinical Hospital 1, spanning January 2020 to December 2023. These patients were systematically categorized into three distinct groups based on treatment protocols: group 1 (n = 42) received standard treatment (lifestyle modifications, vitamin E 800 IU/day), group 2 (n = 44) was treated with standard care plus ursodeoxycholic acid, and group 3 (n = 41) received a combination of standard treatment, ursodeoxycholic acid, and quercetin. The diagnosis of NAFLD and AF adhered to the guidelines set forth by the EASL-EASD-EASO for NAFLD management [8] and the 2020 ESC guidelines for AF diagnosis and management, in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery [9]. Essential data including demographic details, clinical and anthropometric measurements, laboratory results, and imaging outcomes were meticulously

collected from medical records. Participation was voluntary, with all patients providing informed consent in alignment with the Declaration of Helsinki principles. The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Commission of Ivano-Frankivsk National Medical University, taking into account ethical considerations. The study duration was 3 months.

Inclusion criteria: clinical diagnosis of NAFLD confirmed by ultrasound and/or magnetic resonance imaging, diagnosis of AF, confirmed by electrocardiography, age 18 years or older.

Exclusion criteria: history of excessive alcohol consumption, other chronic liver diseases, use of hepatotoxic drugs within the last six months.

Laboratory evaluations were conducted at the clinical and diagnostic laboratory of the Ivano-Frankivsk Central Clinical Hospital. Complete blood counts were analyzed using the HTI MicroCC-20Plus system, while biochemical tests utilized the HTI BioChem SA BC-3002-C-UA Chemistry Analyzer, both manufactured by HTI (Massachusetts, USA).

Abdominal ultrasounds to confirm NAFLD were performed with the Toshiba Aplio 500 system.

The FIB-4 and NFS were calculated for each patient at baseline and at the end of the study to assess liver fibrosis non-invasively. The formulas for these scores are as follows [10, 11]:

$$FIB-4 = \text{Age (years)} \times \text{AST (U/L)} / \text{Platelet count (10}^9\text{/L)} \div \sqrt{\text{ALT (U/L)}}$$

$$NFS = -1.675 + 0.037 \times \text{Age (years)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{AST/ALT} + 0.99 \times \text{Platelet count (10}^9\text{/L)} + (0.99 \text{ if diabetic, otherwise } 0) + 0.66 \times \text{Serum protein (g/dL)}$$

The FIB-4 score then was interpreted based on the following ranges: less than 1.45 was considered to indicate a low risk of liver fibrosis; between 1.45 and 3.25 — a moderate risk; greater than 3.25 — a high risk of liver fibrosis.

The NFS of < -1.455 predicts the absence of advanced fibrosis, a score between -1.455 and 0.676 suggests indeterminate presence of fibrosis, whereas a score greater than 0.675 predicts the presence of advanced fibrosis.

Markers such as galectin-3, soluble ST2 (sST2), fibronectin, and C-reactive protein (CRP) were quantified via ELISA, employing the HTI ImmunoChem-2100 and Abcam ELISA kits.

Data analysis was executed using IBM SPSS Statistics version 26.0 (License Code QA2WSWS3QTR5TG6Y7T-G6RF59JUY7H). Categorical data were presented as frequencies and percentages and analyzed using χ^2 and Fisher's exact tests where necessary. Continuous variables were summarized as mean \pm standard deviation or median with interquartile ranges (IQR 25–75 %), with normality assessed by Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests. Group comparisons for normally and non-normally distributed continuous variables were conducted via independent t-tests and Mann-Whitney test, respectively. Significance was determined by two-tailed tests, with a $p < 0.05$ indicating a statistical significance.

Results

The demographic and baseline characteristics of the participants are summarized in Table 1.

The median age across the groups ranged from 50 to 52.5 years, with no statistically significant difference ($p = 0.214$). The distribution of sexes was also similar across the groups, with approximately 35.70 to 38.60 % males and 61.40 to 64.30 % females, and the difference was not statistically significant ($p = 0.959$). The types of atrial fibrillation (paroxysmal, persistent, and permanent) were evenly distributed across the groups, with no significant difference ($p = 0.871$). The median body mass index (BMI) was comparable among three groups, indicating no significant difference in baseline obesity levels ($p = 0.797$).

These results suggest that the demographic and baseline clinical characteristics were well-balanced across three treatment groups, supporting their comparability at the study's outset.

The efficacy of the treatment regimens was evaluated based on biochemical markers of liver function, lipid profiles, non-invasive liver fibrosis scores, and systemic inflammation markers. Significant improvements were observed across several parameters within three groups, with notable differences between groups 2 and 3 when compared to group 1. Dynamics of biochemical tests is summarized in Table 2.

Median levels of alanine aminotransferase (ALT) showed significant reductions in all groups, with the most substantial decrease observed in group 3 (from 67.68 to 41.59 U/L, -39.89% , $p < 0.001$), followed by group 2 (from 71.10 to 46.27 U/L, -32.60% , $p < 0.001$), and group 1 (from 68.88 to 54.20 U/L, -22.98% , $p < 0.001$). The differences between the groups were statistically significant, indicating superior efficacy of the combined treatments over standard treatment alone. Aspartate aminotransferase (AST) levels decreased in all groups, with group 3 exhibiting the greatest reduction (from 48.29 to 38.61 U/L, -19.99% , $p < 0.001$), followed by group 2, and the least reduction in group 1 (-6.53% , $p = 0.014$). The levels of total bilirubin and direct bilirubin significantly lowered post-treatment, with the largest percentage decreases seen in group 3 (-23.07 and -35.88% , respectively, $p < 0.001$ for both), suggesting enhanced biliary excretion and liver function with the addition of quercetin to the treatment regimen. Median values of gamma-glutamyl transferase (GGT) and alkaline phosphatase (ALP) also showed significant decreases, indicating

improved liver enzyme profiles, especially in group 3, which received both UDCA and quercetin.

Total cholesterol levels were reduced in all groups, with group 3 showing the most significant decrease (-25.06% , $p < 0.001$). High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels elevated in groups 2 and 3, with group 3 showing a more substantial increase (11.98% , $p = 0.004$), suggesting a potential beneficial effect of quercetin on lipid metabolism. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and triglycerides (TG) levels decreased across groups 2 and 3, but insignificantly increased in group 1, with the most significant reductions observed in group 2 for TG and in group 3 for LDL-C, indicating that the combination of UDCA and quercetin may offer additional lipid-lowering benefits.

The NFS improved significantly in groups 2 and 3, with group 2 showing the most considerable improvement (from -0.90 to -1.88 , a 164.05% reduction, $p = 0.003$), suggesting that the addition of quercetin may enhance the regression of liver fibrosis. The FIB-4 decreased in all groups, with the most significant reduction observed in group 2 (-43.18% , $p < 0.001$), followed by group 3 (-37.65% , $p = 0.022$), indicating effective fibrosis management with the combination treatments.

These results demonstrate that while standard treatment alone provides certain benefits in managing NAFLD in patients with atrial fibrillation, the addition of ursodeoxycholic acid and particularly the combination with quercetin significantly enhance the treatment's efficacy. The observed improvements across liver function tests, lipid profiles, and non-invasive liver fibrosis scores suggest that this combined approach could offer a promising therapeutic strategy for this patient population.

In addition to liver function tests and lipid profiles, the study also evaluated the impact of treatment on markers of systemic inflammation and fibrosis, including galectin-3, fibronectin, CRP, and sST2 (Table 3).

Galectin-3 showed a notable decrease across all groups, with the greatest reduction observed in group 3 (from 16.86 to 11.68 ng/ml, -28.64% , $p < 0.001$), followed by group 2, and then group 1. These results suggest a significant anti-inflammatory and anti-fibrotic effect of the combined treatment regimens, especially with the addition of quercetin. Fibronectin levels also reduced significantly. Group 3 exhibited the most substantial decrease (from 2.83 to 1.75 ng/ml, -37.21% , $p < 0.001$), underscoring the potential of quercetin in enhancing fibrosis regression.

Table 1 — Baseline characteristic of studied patients

Variables		Group 1, n = 42	Group 2, n = 44	Group 3, n = 41	p
Age, years		51.00 (44.25; 56.75)	52.50 (49.00; 57.00)	50.00 (46.00; 54.00)	0.214
Gender, n (%)	Male	15 (35.70)	17 (38.60)	15 (36.60)	0.959
	Female	27 (64.30)	27 (61.40)	26 (63.40)	
AF, n (%)	Paroxysmal	26 (61.90)	24 (54.50)	27 (65.90)	0.871
	Persistent	9 (21.40)	12 (27.30)	8 (19.50)	
	Permanent	7 (16.70)	8 (18.20)	6 (14.60)	
BMI, kg/m ²		32.61 (29.98; 36.51)	32.23 (29.75; 35.39)	33.24 (30.09; 35.79)	0.797

Table 2 — Dynamics of biochemical tests

Variables		Group 1, n = 42	Group 2, n = 44	Group 3, n = 41
ALT, U/L	Pre-treatment	68.88 (63.09; 76.18)	71.10 (65.47; 74.80)	67.68 (65.67; 73.63)
	Post-treatment	54.20 (49.98; 55.62)	46.27 (43.62; 51.03)*	41.59 (39.01; 45.92)**
	Δ% p	-22.98 < 0.001	-32.60 < 0.001	-39.89 < 0.001
AST, U/L	Pre-treatment	46.22 (42.55; 49.55)	47.75 (44.55; 49.51)	48.29 (44.30; 51.45)
	Post-treatment	42.35 (39.16; 46.96)	41.08 (37.47; 44.26)	38.61 (35.58; 41.26)**
	Δ% p	-6.53 0.014	-13.17 < 0.001	-19.99 < 0.001
Total bilirubin, μmol/L	Pre-treatment	13.25 (12.32; 14.28)	12.96 (12.03; 14.36)	13.01 (12.14; 14.38)
	Post-treatment	11.46 (9.96; 12.56)	10.46 (9.69; 11.64)	9.83 (8.41; 11.36)*
	Δ% p	-15.35 < 0.001	-19.38 < 0.001	-23.07 < 0.001
Direct bilirubin, μmol/L	Pre-treatment	5.11 (3.79; 6.12)	5.43 (3.52; 6.79)	4.94 (3.64; 6.48)
	Post-treatment	4.47 (4.27; 4.98)	4.13 (3.52; 4.60)*	3.17 (2.46; 4.03)**
	Δ% p	-10.16 0.116	-18.89 0.016	-35.88 < 0.001
GGT, U/L	Pre-treatment	73.67 (66.90; 78.44)	74.99 (69.24; 77.56)	73.41 (65.57; 78.29)
	Post-treatment	65.15 (59.56; 71.12)	60.20 (56.83; 63.74)*	49.14 (44.01; 53.21)**
	Δ% p	-10.35 < 0.001	-17.26 < 0.001	-32.02 < 0.001
ALP, U/L	Pre-treatment	100.56 (94.25; 103.22)	98.71 (93.47; 104.50)	99.60 (95.59; 104.21)
	Post-treatment	89.96 (85.51; 94.78)	82.81 (76.00; 89.84)*	81.71 (74.94; 87.89)*
	Δ% p	-10.54 < 0.001	-16.29 < 0.001	-19.24 < 0.001
Total cholesterol, mmol/L	Pre-treatment	5.56 (4.82; 6.14)	5.29 (4.77; 6.12)	5.42 (4.77; 6.42)
	Post-treatment	4.33 (3.79; 5.32)	4.36 (3.78; 4.98)	4.02 (3.46; 5.06)
	Δ% p	-20.28 < 0.001	-20.10 < 0.001	-25.06 < 0.001
HDL-C, mmol/L	Pre-treatment	1.79 (1.64; 2.08)	1.75 (1.54; 1.96)	1.77 (1.58; 2.02)
	Post-treatment	1.67 (1.38; 1.94)	1.97 (1.71; 2.11)*	2.03 (1.81; 2.23)*
	Δ% p	-11.17 0.007	8.83 0.029	11.98 0.004
LDL-C, mmol/L	Pre-treatment	3.48 (3.14; 3.98)	3.73 (3.16; 4.34)	3.93 (3.42; 4.27)
	Post-treatment	3.51 (2.87; 4.16)	3.20 (2.79; 3.60)	2.98 (2.54; 3.70)*
	Δ% p	2.61 0.578	-12.46 0.005	-18.16 < 0.001
TG, mmol/L	Pre-treatment	2.12 (1.90; 2.62)	2.57 (2.17; 2.91)	2.19 (1.90; 2.43)
	Post-treatment	2.19 (1.82; 2.39)	1.93 (1.64; 2.09)*	1.63 (1.24; 2.17)*
	Δ% p	6.02 0.236	-23.87 < 0.001	-22.47 < 0.001
Glucose, mmol/L	Pre-treatment	5.55 (4.97; 6.08)	5.62 (5.12; 6.54)	5.66 (4.37; 6.54)
	Post-treatment	5.49 (3.91; 6.06)	5.53 (4.69; 6.42)	4.85 (3.89; 6.50)
	Δ% p	-2.67 0.622	-6.98 0.185	-6.45 0.310
NFS	Pre-treatment	-1.25 (-2.12; -0.28)	-0.90 (-1.77; 0.49)	-0.68 (-2.12; -0.04)
	Post-treatment	-1.23 (-2.52; -0.61)	-1.88 (-3.03; -0.58)	-2.21 (-3.15; -1.42)*
	Δ% p	32.85 0.266	164.05 0.003	141.44 < 0.001
FIB-4	Pre-treatment	1.35 (0.90; 1.91)	1.48 (1.08; 2.00)	1.32 (0.77; 1.70)
	Post-treatment	1.07 (0.83; 1.42)	0.72 (0.40; 1.20)*	0.92 (0.33; 1.22)*
	Δ% p	-19.27 0.086	-43.18 < 0.001	-37.65 0.022

Notes: * — $p < 0.05$ compared to group 1; # — $p < 0.05$ between group 2 and 3.

Table 3 — Changes in markers of systemic inflammation and fibrosis

Variables		Group 1, n = 42	Group 2, n = 44	Group 3, n = 41
Galectin-3, ng/mL	Pre-treatment	17.59 (15.97; 19.91)	17.94 (16.14; 19.74)	16.86 (14.74; 18.55)
	Post-treatment	15.41 (13.87; 17.51)	13.04 (11.68; 14.61)*	11.68 (10.41; 13.78)**
	Δ% p	-13.11 < 0.001	-25.03 < 0.001	-28.64 < 0.001
Fibronectin, ng/mL	Pre-treatment	2.96 (2.70; 3.39)	2.92 (2.69; 3.06)	2.83 (2.62; 3.14)
	Post-treatment	2.44 (2.08; 2.69)	2.58 (2.12; 2.91)*	1.75 (1.63; 2.03)**
	Δ% p	-19.57 < 0.001	-11.15 < 0.001	-37.21 < 0.001
CRP, mg/mL	Pre-treatment	2.88 (2.61; 3.12)	3.00 (2.63; 3.19)	2.87 (2.61; 3.15)
	Post-treatment	2.30 (1.87; 2.54)	1.76 (1.46; 1.98)*	1.65 (1.33; 1.82)*
	Δ% p	-20.94 < 0.001	-41.77 < 0.001	-43.67 < 0.001
sST2, ng/mL	Pre-treatment	30.71 (26.89; 37.17)	31.91 (28.36; 34.95)	32.74 (26.47; 35.85)
	Post-treatment	24.29 (22.20; 25.82)	20.20 (17.87; 22.01)*	16.73 (13.64; 19.17)**
	Δ% p	-22.53 < 0.001	-36.93 < 0.001	-49.72 < 0.001

Notes: * — $p < 0.05$ compared to group 1; # — $p < 0.05$ between group 2 and 3.

CRP showed significant reductions in all groups, with the most significant decrease in group 3 (from 2.87 to 1.65 mg/mL, -43.67 %, $p < 0.001$), highlighting the potent anti-inflammatory effects of the treatment combinations. sST2 demonstrated significant decreases, with group 3 showing the most dramatic reduction (from 32.74 to 16.73 ng/ml, -49.72 %, $p < 0.001$). This indicates a possible beneficial effect of the combined treatment on cardiac-related fibrosis and stress, particularly relevant in the context of patients with NAFLD and atrial fibrillation.

Discussion

The management of NAFLD in the context of concurrent atrial fibrillation presents a complex therapeutic challenge, necessitating strategies that address both hepatic and cardiac dimensions of these conditions. This study evaluated the efficacy of standard treatment alone versus combined treatments with UDCA and quercetin in patients with NAFLD and AF, providing significant insights into potential therapeutic synergies. Our findings demonstrate that the addition of UDCA and quercetin to standard treatment not only improves liver function tests and lipid profile but also significantly reduces systemic inflammation and fibrosis markers, with the most pronounced effects observed in the group receiving both UDCA and quercetin.

The observed reductions in ALT, AST, GGT, and ALP levels across all treatment groups are consistent with previous research indicating the hepatoprotective effects of UDCA, which is known to modulate bile acid composition, reduce liver enzyme levels, and improve liver histology [12]. The addition of quercetin further enhanced these effects, particularly in reducing ALT and AST levels, which may be attributed to its antioxidant and anti-inflammatory properties, offering additional protection against hepatic steatosis and inflammation [13].

The significant improvements in lipid profiles such as reductions in total cholesterol, LDL-C, and triglycerides, alongside an increase in HDL-C levels in groups receiving quercetin, align with the literature suggesting that quercetin can modulate lipid metabolism through various mechanisms, including the inhibition of lipogenesis and enhancement of fatty acid oxidation [7, 14]. These findings are particularly relevant in the context of NAFLD, where dyslipidemia plays a crucial role in disease pathogenesis and progression.

Our study highlights the significant reductions in galectin-3, fibronectin, CRP, and sST2 levels, underscoring the anti-inflammatory and anti-fibrotic potential of the combined treatment regimens. Galectin-3 has been implicated in the pathogenesis of both liver fibrosis and cardiovascular diseases, making its reduction an important therapeutic target in patients with NAFLD and AF [15, 16]. Similarly, the decreases in fibronectin and CRP levels reflect a reduction in extracellular matrix turnover and systemic inflammation, further supporting the efficacy of the treatment combinations in mitigating fibrosis and inflammation [17, 18].

The dramatic reduction in sST2 levels observed in our study is particularly noteworthy, as sST2 is associated with cardiac fibrosis and has been identified as a predictor of cardiovascular events [19–21]. This suggests that the combination of UDCA and quercetin may not only benefit liver health but also potentially confer cardiovascular protective effects, an important consideration given the high prevalence of cardiovascular comorbidities in patients with NAFLD [22]. By addressing both hepatic and cardiac components of these conditions, such combined treatment regimen may potentially reduce the risk of disease progression and associated cardiovascular events [23].

Future research will focus on long-term outcomes of these treatment combinations, including their impact on liver fibrosis progression, cardiovascular event rates, and overall

mortality in this patient population. Additionally, further studies exploring the mechanisms underlying the synergistic effects of UDCA and quercetin will provide valuable insights into the development of more effective therapeutic strategies for NAFLD and its comorbidities.

While our study provides valuable insights into the treatment of NAFLD in patients with AF, several limitations should be noted. The study duration may not fully capture the long-term effects and potential benefits of the treatment regimens. Additionally, the sample size, while adequate for detecting significant differences between treatment groups, may limit the generalizability of the findings. Further large-scale, multicenter trials are needed to validate our results and explore the long-term efficacy and safety of these treatment combinations.

Conclusions

1. The addition of UDCA and quercetin to standard treatment significantly improves liver function tests and lipid compared to standard treatment alone.

2. Treatment regimens that included UDCA and quercetin were associated with significant reductions in systemic inflammation markers, indicating an effective anti-inflammatory response beyond the hepatic improvements.

3. The combined treatments, especially the regimen including both UDCA and quercetin, demonstrated significant anti-fibrotic effects, as evidenced by reductions in fibronectin levels and improvements in non-invasive liver fibrosis scores. A significant reduction in sST2 suggests potential cardiovascular benefits of the combined treatment regimens.

References

1. Le MH, Yeo YH, Li X, et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022 Dec;20(12):2809-2817.e28. doi: 10.1016/j.cgh.2021.12.002.
2. Riaz K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Sep;7(9):851-61. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
3. Heijman J, Linz D, Schotten U. Dynamics of Atrial Fibrillation Mechanisms and Comorbidities. *Annu Rev Physiol*. 2021 Feb 10;83(1):83-106. doi: 10.1146/annurev-physiol-031720-085307.
4. Kornej J, Börschel CS, Benjamin EJ, Schnabel RB. Epidemiology of Atrial Fibrillation in the 21st Century. *Circ Res*. 2020 Jun 19;127(1):4-20. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316340.
5. Mantovani A, Dalbeni A. Treatments for NAFLD: State of Art. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 26;22(5):2350. doi: 10.3390/ijms22052350.
6. Stan SI, Biciuşcă V, Clenciu D, Mitrea A, Boldeanu MV, et al. The therapeutic mechanisms and beneficial effects of ursodeoxycholic acid in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Med Pharm Rep*. 2023 Oct 4;97(1):12-25. doi: 10.15386/MPR-2629.
7. Azeem M, Hanif M, Mahmood K, Ameer N, Chughtai FRS, Abid U. An insight into anticancer, antioxidant, antimicrobial, antidiabetic and anti-inflammatory effects of quercetin: a review. *Polymer Bulletin*. 2023 Jan 30;80(1):241-62. doi: 10.1007/s00289-022-04091-8.
8. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
9. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
10. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006 Jun;43(6):1317-25. doi: 10.1002/HEP.21178.
11. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007 Apr;45(4):846-54. doi: 10.1002/HEP.21496.
12. Raunsai MM, Elfahmi E, Chahyadi A, Suhandono S, Kristianti T, Al Muqarrabun LMR. Ursodeoxycholic acid: a systematic review on the chemical and biochemical properties, biosynthesis, sources and pharmacological activities. *Current Research in Biosciences and Biotechnology*. 2021 Aug 31;3(1):178-85. doi: 10.5614/crbb.2021.3.1/UJZVBNA0.
13. Cao P, Wang Y, Zhang C, Sullivan MA, et al. Quercetin ameliorates nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) via the promotion of AMPK-mediated hepatic mitophagy. *J Nutr Biochem*. 2023 Oct;120:109414. doi: 10.1016/j.jnutbio.2023.109414.
14. Wu P, Zhao J, Guo Y, Yu Y, Wu X, Xiao H. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Aug;529(3):834-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.128.
15. Li Y, Li T, Zhou Z, Xiao Y. Emerging roles of Galectin-3 in diabetes and diabetes complications: A snapshot. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(3):569-77. doi: 10.1007/s11154-021-09704-7.
16. Xu WD, Huang Q, Huang AF. Emerging role of galectin family in inflammatory autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2021;20(7):102847. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102847.
17. Kadler KE, Hill A, Canty-Laird EG. Collagen fibrillogenesis: fibronectin, integrins, and minor collagens as organizers and nucleators. *Curr Opin Cell Biol*. 2008 Oct 1;20(5):495-501. doi: 10.1016/J.CEB.2008.06.008.
18. Atalar MN, Abuşoğlu S, Ünlü A, Tok O, İpekçi SH, et al. Assessment of serum galectin-3, methylated arginine and Hs-CRP levels in type 2 diabetes and prediabetes. *Life Sci*. 2019 Aug 15;231:116577. doi: 10.1016/J.LFS.2019.116577.
19. Homsak E, Gruson D. Soluble ST2: A complex and diverse role in several diseases. *Clin Chim Acta*. 2020 Aug 1;507:75-87. doi: 10.1016/J.CCA.2020.04.011.
20. Castiglione V, Chiriaco' M, Aimo A, et al. Prognostic value of sST2 in heart failure patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2021 Oct 12;42(Suppl. 1). Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/Supplement_1/ehab724.0869/6394967.
21. Zhang T, Xu C, Zhao R, Cao Z. Diagnostic Value of sST2 in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Jul 23;8:697837. doi: 10.3389/fcvm.2021.697837.
22. Mantovani A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Risk of Cardiac Arrhythmias: A New Aspect of the Liver-heart Axis. *J Clin Transl Hepatol*. 2017 Jun 6;5(2):134. doi: 10.14218/JCTH.2017.00005.
23. Ismaiel A, Dumitraşcu DL. Cardiovascular Risk in Fatty Liver Disease: The Liver-Heart Axis — Literature Review. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Sep 13;6:202. doi: 10.3389/fmed.2019.00202.

Received 02.04.2024

Revised 13.04.2024

Accepted 22.04.2024 ■

Information about authors

Oles Teslenko, PhD Student, Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: drolesteslenko@gmail.com; phone: +380 (67) 341-16-17; <https://orcid.org/0000-0003-0424-2560>

Serhii Fedorov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: sfedorov@ifnmu.edu.ua, serfed@i.ua; phone: +380 (66) 801-95-04; <https://orcid.org/0000-0002-2202-4279>

Mykyta Bielinskyi, PhD in Medicine, Department of Internal Medicine 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: mbelinskyi@ifnmu.edu.ua, nbelinskyi@gmail.com; phone: +380 (99) 727-30-23; <https://orcid.org/0000-0001-5013-3838>

Andrii Herashchenko, PhD in Medicine, Assistant, Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: Herashchenko_An@ifnmu.edu.ua; phone: +380 (68) 677-97-23; <https://orcid.org/0000-0003-4090-7320>

Nataliia Nyshchuk-Oliinyk, PhD in Medicine, Assistant, Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: nnyshchuk@ifnmu.edu.ua, natalianishyuk@ukr.net; phone: +380 (67) 341-11-50; <https://orcid.org/0000-0002-4338-6121>

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 is a fragment of the complex research work of the Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of the Postgraduate Education of Ivano-Frankivsk National Medical University "Structural and functional changes of internal organs in chronic non-communicable diseases: possibilities of drug correction" (state registration number 0121U108893).

Тесленко О.Б., Федоров С.В., Белінський М.В., Геращенко А.С., Нищук-Олійник Н.Б.
Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Синергічний вплив урсодезоксихолевої кислоти та кверцетину на функцію печінки й системне запалення в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки і фібриляцією передсердь

Резюме. Актуальність. Поєднання неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та фібриляції передсердь (ФП) має значні клінічні наслідки, що зумовлює необхідність пошуку стратегій з урахуванням багатогранної природи обох станів. У цьому дослідженні ми оцінювали ефективність стандартної терапії порівняно з комбінованим лікуванням із використанням урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) і кверцетину в пацієнтів із НАЖХП та ФП, фокусуємось на поліпшенні функції печінки, ліпідного профілю, маркерів системного запалення й фіброзу. **Мета:** оцінити й порівняти ефективність тільки стандартної терапії та стандартної терапії в поєднанні з урсодезоксихолевою кислотою з кверцетином і без нього в осіб із неалкогольною жировою хворобою печінки та супутньою фібриляцією передсердь. **Матеріали та методи.** Дослідження було проспективним рандомізованим контрольованим, включало 127 пацієнтів із діагностованою НАЖХП та супутньою ФП, які були розподілені на три групи: група 1 — стандартна терапія (n = 42), група 2 — стандартне лікування плюс УДХК (n = 44) і група 3 — стандартне лікування плюс УДХК і кверцетин (n = 41). Ефективність оцінювали по змінах печінкових проб (аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), гамма-глутамілтрансфераза, лужна фосфатаза), ліпідного профілю (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів низької та високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцериди) і

неінвазивних показників фіброзу печінки (NFS, FIB-4). Також оцінювали вплив лікування на системні маркери запалення (С-реактивний білок, галектин-3, розчинний ST2) і рівень фібрoneктину. **Результати.** В усіх групах значно покращилися печінкові проби й ліпідний профіль. У групі 3 спостерігалось найсуттєвіше зниження АЛТ, АСТ та підвищення рівня ХС ЛПВЩ, що свідчить про посилення гепатопротекторних і ліпідомодулюючих ефектів. Маркери системного запалення та рівень фібрoneктину значно знизились в групах, які отримували УДХК і кверцетин, причому найбільший ефект спостерігався в групі 3, що свідчить про виражену протизапальну й антифібротичну дію. Крім того, значне поліпшення показників NFS і FIB-4 у групі 3 підкреслює антифібротичний потенціал комбінації УДХК і кверцетину зі стандартним лікуванням. **Висновки.** Додавання УДХК та кверцетину до стандартної терапії в пацієнтів із НАЖХП і ФП значно покращує функцію печінки, ліпідний обмін, зменшує системне запалення й фіброз порівняно з одним лише стандартним лікуванням. Такі дані свідчать про синергічний ефект УДХК і кверцетину, що дозволяє запропонувати цей перспективний терапевтичний підхід при складному поєднанні НАЖХП і ФП.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки; фібриляція передсердь; урсодезоксихолева кислота; кверцетин; функція печінки; системне запалення; фіброз

UDC 616.13-004.6:616.36-002.17

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.603>

T.V. Chendey, Ye.S. Sirchak, V.I. Chendey
Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Arterial stiffness in non-alcoholic fatty liver disease

Abstract. Background. The presence of metabolic-associated pathology, namely obesity, diabetes mellitus, dyslipidemia, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), significantly accelerates the development of the cardiovascular continuum. This is associated with an increased risk of major cardiovascular events (myocardial infarction, stroke). An important organ damage in hypertension (HTN) is the remodeling of small arteries and an increase in stiffness of large arteries. The relationship between NAFLD, dyslipidemia, hypertriglyceridemia, obesity (especially abdominal), diabetes, and HTN is well studied, but there is a lack of clinical studies examining changes in arterial stiffness in NAFLD. Aim of the research was to study the parameters of arterial stiffness in patients with NAFLD. **Materials and methods.** Eighty-two Caucasian patients with NAFLD (mean age (56.8 ± 1.1) years, 59.8 % men) were enrolled. Participants were divided into two groups: group 1 ($n = 44$) — NAFLD and concomitant HTN, group 2 ($n = 38$) — HTN without NAFLD. All patients underwent a standard general clinical examination, laboratory and instrumental work-up. In addition, all patients were assessed for the parameters of arterial stiffness via non-invasive arteriography. **Results.** Patients with NAFLD had significantly higher office systolic and diastolic blood pressure (by 15.2 and 10.4 %, respectively, $p < 0.01$) despite comparable drug therapy. The same trends were observed in relation to the central aortic pressure, which was 19.3 % higher in patients with NAFLD ($p < 0.01$), and central pulse pressure that was 35.9 % higher than in patients without NAFLD ($p < 0.01$). Brachial artery augmentation index in NAFLD turned to be elevated compared to patients without NAFLD ($p < 0.01$), but aortic augmentation index was comparable between groups. The return time interval in group 1 was 50.3 % higher than in group 2 ($p < 0.01$). Finally, patients with NAFLD had a significant increase in pulse wave velocity by 52.3 % compared to those without NAFLD with average value exceeding 12 m/sec ($p < 0.01$). **Conclusions.** There is an association between NAFLD and worse indices of arterial stiffness in patients with concomitant HTN.

Keywords: metabolically associated disease; arterial stiffness; non-alcoholic fatty liver disease; hypertension

Introduction

Pandemic spread of risk factors for cardiovascular diseases (CVD) and metabolically-associated pathology — obesity, diabetes mellitus, dyslipidemia, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is among the central problems of health care at the global level [1, 2]. The key common features of these conditions are insulin resistance, inflammation, and oxidative stress, although the relationship between them is more multifaceted and not fully understood. NAFLD exacerbates hepatic and systemic insulin resistance, promotes atherogenic dyslipidaemia, induces hypertension (HTN),

and triggers synthesis of proatherogenic, procoagulant and proinflammatory mediators that may contribute to the development of CVD and other cardiac/arrhythmic complications [3]. The presence of metabolic-associated pathology significantly accelerates the development of the cardiovascular continuum, which is associated with an increased risk of major cardiovascular events (myocardial infarction, stroke). An important organ damage in HTN is the remodeling of small arteries and increased stiffness of large arteries. It is known that insulin resistance significantly accelerates these processes, as well as leads to NAFLD [4]. The relationship

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

Для кореспонденції: Чендей Тарас Васильович, кандидат медичних наук, доцент, кафедра госпітальної терапії, медичний факультет, Ужгородський національний університет, площа Народна, 3, м. Ужгород, 88000, Україна; e-mail: taras.chendey@uzhnu.edu.ua; тел.: +380 (97) 790-36-22

For correspondence: Taras Chendey, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Uzhhorod National University, Narodna square, 3, Uzhhorod, 88000, Ukraine; e-mail: taras.chendey@uzhnu.edu.ua; phone: +380 (97) 790-36-22

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

between NAFLD, dyslipidemia, hypertriglyceridemia, obesity (especially abdominal), diabetes, and HTN is well studied, but there is a lack of clinical studies examining changes in arterial stiffness in NAFLD.

The objective was to study the parameters of arterial stiffness (PAS) in patients with NAFLD.

Materials and methods

Eighty-two Caucasian patients with NAFLD (mean age 56.8 ± 1.1 years, 59.8 % men) were enrolled. Study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of Human Rights (1975 and its revision of 1983), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine and the legislation of Ukraine. Prior to any assessment in the study, a written informed consent was obtained from all subjects.

Participants were divided into two groups: group 1 (n = 44) — NAFLD and concomitant HTN, group 2 (n = 38) — HTN without NAFLD. The diagnosis of NAFLD was established according to the criteria outlined in the unified clinical protocol (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 dated November 6, 2014) and EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of NAFLD [5, 6]. All patients underwent a standard general clinical examination (symptoms and history taking, anthropometry, physical examination, including measurement of office blood pressure (BP), electrocardiography and echocardiography at rest, ultrasonography of the liver, routine laboratory examinations, including determining the levels of total and direct bilirubin and liver transaminases).

Diagnosis of HTN was established when there was a sustained office BP elevation $\geq 140/90$ mm Hg or office BP was $< 140/90$ mm Hg in a subject on antihypertensive medication. Upon enrollment, all participants were required to be on standard medical treatment for hypertension in stable doses for at least 2 weeks. In addition, all patients were assessed for PAS via non-invasive arteriography using the Tensiomed Arteriograph device (Tensiomed, Hungary). The study was conducted at rest, in a supine position, after at least

10 minutes of rest. Using an oscillometric method, BP on the dominant arm was measured, and a corresponding sphygmogram was derived, which was then used to calculate the following parameters of peripheral hemodynamics: systolic (SBPb), diastolic, and pulse blood pressure on the brachial artery, augmentation index on the brachial artery (AIxb). The following parameters of central hemodynamics were also recorded: systolic blood pressure and pulse pressure in the aortic root (SBPao and PPao, respectively), augmentation index in the aorta (AIxao), pulse wave velocity (PWV) and return time (RT) of the reflected wave to the aortic root. The study did not enroll subjects in whom it was technically impossible to obtain high-quality sphygmograms, in particular patients with atrial fibrillation, frequent extrasystoles, hypotension at the time of the examination (SBPb less than 90 mm Hg). Patients with stage III–V chronic kidney disease and liver cirrhosis were also not included in the study.

Quantitative characteristics of the studied samples were described by the median and interquartile range or by the arithmetic mean and standard error of the arithmetic mean ($M \pm m$); comparisons between groups were performed using the Mann-Whitney test (for continuous variables) and the Z-test for proportions. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results

Clinical data of the patients are shown in Table 1. The studied groups did not differ significantly in terms of age, gender distribution, prevalence of obesity and dyslipidemia. In group 1, the proportion of patients with a longer history of hypertension was significantly higher, by 25.1 %. In general, the profile of risk factors in the groups was similar. Atherosclerotic CVD was present somewhat more frequently in group 1, although the difference did not reach statistical significance.

The studied groups were comparable in terms of concomitant treatment. Thirty patients (68.2 %) from group 1 and 18 (47.4 %) from group 2 received renin-angiotensin-aldosterone inhibitors (angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers), which was not a signifi-

Table 1 — Clinical characteristics of included patients

Parameters	Group 1 (n = 44)	Group 2 (n = 38)	p
Males, %	56.8	63.2	0.56
Age, years	58.9 ± 1.2	54.6 ± 2.0	0.18
Body mass index, kg/m ²	31.2 ± 0.8	30.0 ± 0.7	0.65
HTN history > 5 years, %	88.6	63.2	0.006
Smoking, %	11.4	7.9	0.60
Dyslipidemia, %	38.6	34.2	0.68
Diabetes, %	29.5	13.2	0.07
Number of risk factors, %:			
0–2	15.9	26.3	0.25
3–4	15.9	7.9	0.27
History of CVD, %	43.2	23.7	0.06

Table 2 — Indices of PAS in patients with NAFLD

	Group 1 (n = 44)	Group 2 (n = 38)	p
Alxb	11.8 ± 4.6	-15.7 ± 4.1	< 0.001
SBPao	154.0 ± 5.0	129.1 ± 2.1	0.024
Alxao	39.9 ± 1.9	28.2 ± 2.1	0.26
PPao	65.5 ± 3.1	48.2 ± 1.3	0.038
PWV, m/sec	12.4 ± 0.2	8.1 ± 0.1	< 0.001
RT, msec	88.3 ± 1.5	132.7 ± 2.7	< 0.001

cant difference ($p = 0.056$). Likewise, no significant differences were found regarding other classes of concomitant therapy drugs: calcium channel blockers (22.7 % in group 1, 15.8 % in group 2, $p = 0.43$), beta-adrenergic blockers (61.4 % in group 1 and 44.7 % in group 2, $p = 0.68$), diuretics (45.5 % in group 1 and 26.3 % in group 2, $p = 0.073$) and mineralocorticoid receptor antagonists (9.1 % in group 1 and 10.5 % in group 2, $p = 0.83$).

The results of the PAS study are shown in Table 2 and Fig. 1.

Patients with NAFLD had significantly higher office SBP and DBP (by 15.2 and 10.4 %, respectively) despite comparable drug therapy. The same trends were observed in relation to central aortic pressure (SBPao), which was 19.3 % higher in patients with NAFLD, and PPao was 35.9 % higher than in patients without NAFLD. Brachial artery augmentation index in NAFLD turned to be higher compared with NAFLD-negative patients, but aortic augmentation index was comparable between two groups. The value of RT in group 1 was 50.3 % higher compared to group 2. Finally, patients with NAFLD had a significant increase in PWV by 52.3 % compared to patients without NAFLD, with average value exceeding 12 m/sec.

Discussion

NAFLD and HTN are often comorbid, with NAFLD affecting up to 40 % of individuals and HTN affecting up to one third of adult population. Data from contemporary clinical studies consistently showed strong relation-

ship between NAFLD and HTN. In one recent study [7], 45.65 and 35.12 % of patients with NAFLD had HTN and uncontrolled HTN, respectively. A multivariate analysis demonstrated that NAFLD with concomitant hypertension was associated with increased risk of all-cause mortality (hazard ratio (HR) 1.39, confidence interval (CI) 1.14–1.68, $p < 0.01$) and CVD mortality (HR 1.85, CI 1.06–3.21, $p = 0.03$). The deleterious effect of NAFLD/HTN comorbidity on all-cause and CVD death was even more pronounced in untreated HTN (HR 1.59, CI 1.28–1.96, $p < 0.01$ and 2.36, CI 1.36–4.10, $p < 0.01$, respectively). Even treated HTN in the setting of NAFLD was associated with increased risk of all-cause mortality (HR 1.26, CI 1.03–1.55, $p = 0.03$). In a recent meta-analysis by Ciardullo et al. [8], which aggregated data from 11 longitudinal studies, the presence of NAFLD was found to be associated with an increased risk of incident HTN by 66 % (HR 1.66, CI 1.38–2.01). HTN and NAFLD are related not only at the populational level — there is data suggesting intimate genetic links between the two. In one study [9], it was shown that there was a network proximity between HTN genes and NAFLD genes in a human interactome and data showed HTN genes were more adjacent to NAFLD genes than random genes in the network, indicating a strong association between these two diseases. In was found that 64 genes were involved in the complex relationship between HTN and NAFLD and ALDH1A1 gene was identified as a potential therapeutic target for the treatment of the comorbidity of HTN and NAFLD.

Our study presents data on middle-aged hypertensive overweight/obese subjects. It is worth noting that proportion of subjects with HTN history longer than 5 years was significantly higher in NAFLD group, which mirrors the abovementioned increased risk of the incident HTN in NAFLD. There was a trend towards larger proportion of patients with diabetes and history of atherosclerotic CVD in group 1, although it did not reach statistical significance. In both groups, there were high-risk patients without known atherosclerotic CVD who had three or more conventional risk factors (15.9 % in group 1, 7.9 % in group 2, $p = NS$).

Despite similar antihypertensive treatment and comparable HR, group 1 demonstrated significantly higher values of office SBP and DBP. This finding may reflect worse overall control of BP in NAFLD-positive patients, possibly due to inferior efficacy of traditional antihypertensive drugs in

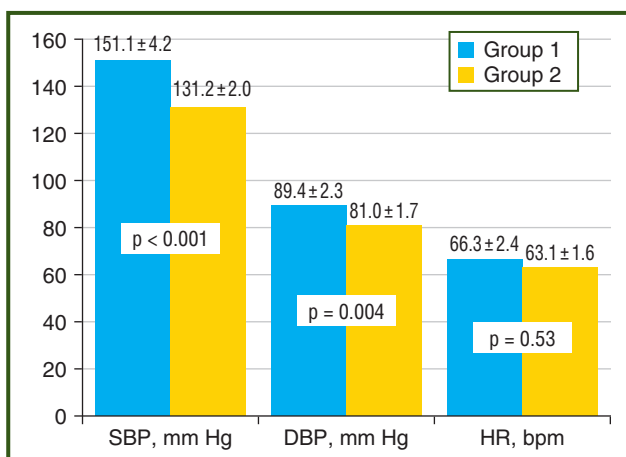


Figure 1 — Office blood pressure and heart rate

NAFLD. The comorbidity of HTN and NAFLD is well-known, although causal relationship between the two is not straightforward and likely bidirectional [10, 11]. One putative link may be the low-grade systemic inflammation. The inflammatory background in NAFLD potentiates hepatocyte injury and releases damage-associated molecular patterns in the circulation thereby triggering chronic inflammation. Inflammation is closely associated with the sympathetic system activation, which promotes the activation of the renin-angiotensin system and maintains increased BP and smooth muscle cells growth and remodeling. This mechanism is supported by data from RNA-sequence and microarray dataset from gene cards that shows a higher expression of the RAS components in patients with NAFLD. Additionally, insulin resistance, oxidative stress, and circulation of advanced glycation end products contribute to vascular aging resulting in a sustained increase in blood pressure. Increased arterial stiffness due to altered ratios of cells, intercellular matrix and collagen fibers within the arterial wall is a hallmark of premature vascular ageing.

Our data suggest that accelerated vascular ageing and accompanying increase in arterial stiffness can be the important feature of the clinical pathophysiology in patients with HTN and NAFLD. We observed a consistent increase in central SBP, central pulse pressure and PWV in NAFLD-positive subjects. Increase in SBPao in patients with HTN and NAFLD may be a result of early return of reflected pulse wave to the aortic root as evidenced by increased PWV and RT in this group. Although central augmentation index did not differ between groups, peripheral augmentation index (Aixb) was unfavorable in group 1, which shows increased peripheral vascular resistance in NAFLD-positive patients. Increase in arterial stiffness can be detected before the onset of clinically apparent vascular disease, and altered arterial stiffness is generally recognized now as a subclinical hypertension-mediated organ damage. Arterial stiffness may act as a marker that predicts development of future atherosclerotic disease or may be more directly involved in the process of atherosclerosis.

Conclusions

Presence of NAFLD is associated with increased office BP and more advanced arterial stiffness: increased central BP, PWV and brachial augmentation index. These associations may mechanistically explain the link between NAFLD and increased cardiovascular risk, but further investigations elucidating the exact mechanisms of these associations are needed.

References

1. Muthiah MD, Sanyal AJ. Burden of disease due to nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49:1-23. doi: 10.1016/j.gtc.2019.09.007.
2. Chan KE, Koh TJL, Tang ASP, et al. Global prevalence and clinical characteristics of metabolic associated fatty liver disease. A metaanalysis and systematic review of 10,739,607 individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022. doi: 10.1210/clinem/dgac321.
3. Targher G, Corey KE, Byrne CD. NAFLD, and cardiovascular and cardiac diseases: factors influencing risk, prediction and treatment. *Diabetes Metab.* 2021;47:101215. doi: 10.1016/j.diabet.2020.101215.
4. Ng CH, Chan KE, Chin YH, et al. The effect of diabetes and prediabetes on the prevalence, complications and mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2022;28:565-74. doi: 10.3350/cmh.2022.0096.
5. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease/European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO). *Journal of Hepatology.* 2016;64:1388-1402.
6. Chalassani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-57. doi: 10.1002/hep.29367.
7. Ng CH, Wong ZY, Chew NWS, et al. Hypertension is prevalent in non-alcoholic fatty liver disease and increases all-cause and cardiovascular mortality. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:942753. doi: 10.3389/fcvm.2022.942753.
8. Ciardullo S, Grassi G, Mancia G, Perseghin G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022;34:365-71. doi: 10.1097/MEG.0000000000002299.
9. Chongyang Ma, Kai Yan, Zisong Wang, et al. The association between hypertension and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): literature evidence and systems biology analysis. *Bioengineered.* 2021;12(1):2187-2202. doi: 10.1080/21655979.2021.1933302.
10. Zhao YC, Zhao GJ, Chen Z, She ZG, Cai J, Li H. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging driver of hypertension. *Hypertension.* 2020;75:275-84. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13419.
11. Chew NWS, Ng CH, Muthiah MD, Sanyal AJ. Comprehensive review and updates on holistic approach towards non-alcoholic fatty liver disease management with cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2022;24:515-32. doi: 10.1007/s11883-022-01027-5.

Received 01.04.2024

Revised 12.04.2024

Accepted 21.04.2024 ■

Information about authors

Taras Chendey, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Faculty of Medicine, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: taras.chendey@uzhnu.edu.ua; phone: +380 (97) 790-36-22; <https://orcid.org/0000-0001-6573-7968>

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

Viktorija Chendey, Assistant, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: viktorija.chendei@uzhnu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0001-4708-8009>

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.

Responsibility. Authors are responsible for the content, and it does not necessarily represent the official views of the National Institutes.

Authors' contribution. Chendey T.V. — conception and design of the study, analysis of the obtained data, manuscript preparation; Sirchak Ye.S. — conception and design of the study, critical revision of the article; Chendey V.I. — collection and processing of materials.

Чендей Т.В., Сірчак Є.С., Чендей В.І.

Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Жорсткість артерій при неалкогольній жировій хворобі печінки

Резюме. Актуальність. Наявність метаболічно-асоційованої патології, а саме ожиріння, цукрового діабету, дисліпідемії та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), значно прискорює розвиток серцево-судинного континууму. Це пов'язано з підвищеним ризиком серйозних серцево-судинних подій (інфаркт міокарда, інсульт). Важливим пошкодженням при артеріальній гіпертензії (АГ) є ремоделювання дрібних артерій і збільшення жорсткості великих артерій. Зв'язок між НАЖХП, дисліпідемією, гіпертригліцеридемією, ожирінням (особливо абдомінальним), діабетом і АГ добре вивчений, але клінічних досліджень, у яких би аналізували зміни жорсткості артерій при НАЖХП, недостатньо. **Мета:** оцінити параметри жорсткості артерій в осіб із НАЖХП. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 82 пацієнти європейського походження з НАЖХП (середній вік ($56,8 \pm 1,1$) року, 59,8 % чоловіків). Обстежених було поділено на дві групи: першу ($n = 44$) — НАЖХП із супутньою АГ та другу ($n = 38$) — АГ без НАЖХП. В усіх хворих проводили стандартне загальноклінічне та лабораторно-інструментальне обстеження, а також оцінку параметрів жорсткості артерій за допомогою неінвазивної

артеріографії. **Результати.** Особи з НАЖХП мали вірогідно вищий офісний систолічний та діастолічний артеріальний тиск (на 15,2 і 10,4 % відповідно, $p < 0,01$), незважаючи на порівнянню медикаментозну терапію. Такі ж зміни спостерігали і щодо центрального тиску в аорті, який був вірогідно більший у пацієнтів із НАЖХП (на 19,3 %; $p < 0,01$), та центрального пульсового тиску, який був вищим на 35,9 %, ніж в осіб без НАЖХП ($p < 0,01$). Індекс аугментації плечової артерії при НАЖХП виявився більшим ($p < 0,01$), але індекс аортальної аугментації був порівнянним між досліджуваними групами. Інтервал часу повернення в групі 1 був на 50,3 % вищим, ніж в групі 2 ($p < 0,01$). Зрештою, у пацієнтів із НАЖХП спостерігалося вірогідне збільшення швидкості пульсової хвилі на 52,3 % порівняно з особами без НАЖХП, із середнім значенням понад 12 м/с ($p < 0,01$). **Висновки.** Існує зв'язок між НАЖХП і несприятливими показниками жорсткості артерій у пацієнтів із супутньою АГ.

Ключові слова: метаболічно-асоційовані захворювання; жорсткість артерій; неалкогольна жирова хвороба печінки; артеріальна гіпертензія

УДК 616.36-003.826

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.604>

Ягмур В.Б., Демешкіна Л.В., Меланіч С.Л., Кислова Р.М.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Вплив віку, індексу маси тіла та статі на сонографічні показники печінки у пацієнтів з метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки

Резюме. Актуальність. Захворюваність на метаболічно асоційовану стеатотичну хворобу печінки (МАСХП) зростає поряд із зростанням поширеності ожиріння. Між двома патологіями існують тісні взаємозв'язки, що обумовлені функціонуванням жирової тканини як ендокринного органа зі складним впливом на різні метаболічні процеси. Відомо, що жінки в пременопаузі менш схильні до жирової дистрофії печінки, ніж чоловіки. **Метою дослідження** було вивчити вплив статі, індексу маси тіла (ІМТ) та віку на сонографічні показники та ступінь стеатозу печінки у хворих на метаболічно асоційовану стеатотичну хворобу печінки. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 92 пацієнти з МАСХП — 48 жінок та 44 чоловіки. Критеріями включення була метаболічно асоційована жирова хвороба печінки, критеріями виключення — будь-які неметаболічні фактори хронічного дифузного захворювання печінки. Пацієнти були розподілені на групи за статтю та віком. У жінок розподілення за віком відбувалось згідно з наявністю та відсутністю менопаузи, чоловіки були розподілені на групи до та після 45 років — умовний вік початку згасання гонадотропної функції. Аналіз структурних змін печінки, а саме оцінка розмірів, контурів, структури та ехогенності та візуалізація судин у В-режимі проводилась за допомогою ультразвукового дослідження на апараті Toshiba Xario 660 (Japan). Оцінка ступеня стеатозу — за контрольованим параметром ультразвукового затухання (КЗ). **Результати.** У чоловіків розміри правої, лівої та хвостатої долі печінки були вірогідно більшими ($p < 0,05$), ніж у жінок, що обумовлено більшою масою чоловіків за відсутності різниці між показниками ІМТ. За різним ступенем стеатозу вірогідної різниці між чоловіками та жінками не спостерігалось ($p > 0,05$). Був виявлений позитивний кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,63$) між ІМТ та КЗ у чоловіків, у жінок зв'язок між цими показниками був відсутній. Утім, при аналізі кореляцій у жінок різного віку, розподілених згідно з наявністю менопаузи, виявлялось, що до менопаузи залежності показників стеатозу від ІМТ не було, тоді як з настанням менопаузи коефіцієнт кореляції між цими показниками вже становив $0,39$ ($p < 0,02$). **Висновки.** Вірогідної різниці між частотою різних ступенів стеатозу при МАСХП за показниками КЗ у чоловіків та жінок не було. Існувала залежність вираженості стеатозу печінки від ІМТ у чоловіків, залежність стеатозу від ІМТ у жінок проявлялась лише з віком, починаючи із періоду менопаузи, що дозволяє припускати захисну роль жіночих статевих гормонів.

Ключові слова: метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки; стать; індекс маси тіла; вік; ступінь стеатозу; коефіцієнт ультразвукового затухання

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки, яка на сьогодні перейменована на метаболічно асоційовану стеатотичну хворобу печінки (МАСХП), є найбільш поширеною патологією печінки у розвинутих країнах, її поширеність сягає 25–30 % від загальної чисельності населення [1, 2]. Вважають, що ця хвороба є наслідком

порушеного обміну речовин та досить часто існує поряд з іншими метаболічними розладами, як-от діабет, морбідне ожиріння, артеріальна гіпертензія, подагра та інші [3]. Серед морфологічного спектра МАСХП особливу небезпеку становить така її форма, як стеатогепатит, що здатна прогресувати з розвитком фіброзу, цирозу та навіть гепатоцелюлярної карциноми.

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

Для кореспонденції: Демешкіна Лариса Вікторівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, відділ захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: gastro@amnu.gov.ua
For correspondence: Larysa Demeshkina, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Department of Gastrointestinal Diseases, Diet and Nutrition, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua

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

Частота трансплантацій печінки внаслідок МАСХП зросла як у Європі, так і у США, де МАСХП є другою за частотою патологією серед інших факторів трансплантації. Так, за останні роки частота трансплантацій внаслідок жирової хвороби збільшилась більше ніж у 1,5 рази, тоді як вірус гепатиту С та алкоголь є причиною зростання цієї патології тільки на 14 та 45 % відповідно [4, 5].

Відомо, що жирова дистрофія печінки часто супроводжує порушення обміну речовин та ожиріння. Надлишок метаболічно активної жирової тканини призводить до продукції прозапальних цитокинів, адипокінів (інтерлейкінів-1, -6, -18, лептину та туморнекротизуючого фактора альфа (TNF- α)), які є тригером активації макрофагів та провокують стан хронічного запалення [6]. Якщо на початку вивчення механізмів прогресування МАСХП більшість дослідників дотримувалися моделі двох ударів, яка передбачала накопичення ліпідів у гепатоцитах (першій удар) та наступну їх пероксидацію із запаленням як прояв другого удару, то на сьогоднішній день переважною концепцією численних ударів. Так, сучасна модель включає клітинні, генетичні, імунологічні, метаболічні та ендокринні шляхи, які призводять до прогресування патології [1]. Разом з тим майже завжди необхідною умовою для запуску процесу (крім рідкісних випадків жирової хвороби у худих) є набір надлишкової маси тіла та виникнення ожиріння [8, 9]. Останнім часом увага науковців прикута до статевих та вікових особливостей, які можуть впливати на розвиток та перебіг МАСХП [10, 11]. Печінка є статевим диморфним органом і перебуває під впливом близько 72 % статевих диференційованих генів, що забезпечують синтез певних гормонів. Останні регулюють процеси запалення, фіброзу та обміну ліпідів у печінці, таким чином впливають на її фізіологічний стан. Це відбувається завдяки рецепторам до естрогенів, андрогенів та прогестерону на поверхні гепатоцитів. І хоча кількість цих специфічних рецепторів значно менша, ніж на репродуктивних органах, для втручання в обмін та синтез речовин у печінці їх вистачає [12]. Так, найбільш представленим підтипом рецепторів до естрогенів у печінці є рецептор ER α , який бере участь саме у регуляції ліпогенезу. Було припущено, що цей рецептор відчуває коливання циркулюючих рівнів естрадіолу у відповідь на репродуктивні сигнали й, крім того, модулює печінковий метаболізм на різних стадіях життя та обумовлює захисний ефект естрогенів при різних ушкодженнях печінки [13].

Збільшення віку супроводжується модифікацією гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі, яка у жінок призводить до менопаузи, а у частки чоловіків — до клінічного стану, що називається андропаузою або, згідно з новою термінологією, пізнім гіпогонадизмом [14]. Разом з цим треба зазначити, що абсолютне зниження рівня тестостерону відбувається лише у п'ятій частині чоловіків. У більшості з них підтримання адекватного рівня тестостерону при зниженій функції яєчок відбувається завдяки збільшенню лютеїнізуючого гормону, що запобігає гіпогонадизму. До того ж більшість симптомів невиражені, майже не відчуваються та їх важко від-

кремити від загальних симптомів старіння. Додаткові фактори, як-от хронічні захворювання або ожиріння, які стають частішими з віком, можуть знижувати активність гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі, порушуючи компенсаторні механізми, внаслідок чого гіпогонадизм стає клінічно очевидним [14].

Естрогени впливають на метаболізм глюкози та кліренс інсуліну, зменшуючи глікогенез та збільшуючи зберігання глікогену в печінці, регулюють рівень глюкози [15]. Цим частково можна пояснити їх захисний протистеатогенний ефект при ожирінні. Дані щодо впливу тестостерону дещо суперечливі. Так, відомо, що зв'язування тестостерону із андрогеновими рецепторами сприяє транскрипції гена рецептора інсуліну у чоловіків. При цукровому діабеті та ішемічній хворобі серця його властивості позитивні завдяки підвищенню рівнів протизапальних цитокинів — IL-10 із паралельним зниженням прозапальних медіаторів — IL-1 β , IL-6 і TNF- α [16], але чи зменшується саме інсулінорезистентність під його впливом, залишається нез'ясованим. У жінок тестостерон порушує метаболізм глюкози в печінці, збільшує ризик порушення толерантності до глюкози та цукрового діабету 2 типу [17].

Існують самотні роботи щодо впливу зменшення надлишкової маси тіла та наявності менопаузи на деякі показники жирового обміну [18–20]. А. Lonardo et al. наводять дані про збільшення кількості щорічних публікацій щодо статевих відмінностей при різних патологіях та станах — на кшталт діабету, серцево-судинної патології, імунології, клітинної смерті. За їх даними, робіт, які присвячені залежності МАСХП від статі, мало і кількість їх на відміну від інших майже не збільшується з роками [11].

Мета дослідження: вивчити вплив статі, індексу маси тіла (ІМТ) та віку на сонографічні показники та ступінь стеатозу печінки у хворих на МАСХП.

Матеріали та методи дослідження

Робота проводилась на базі відділення захворювань печінки та підшлункової залози ДУ «ІГ НАМН України». У дослідження були залучені 92 пацієнти з МАСХП: 48 жінок та 44 чоловіки віком від 31 до 72 ($48,7 \pm 10,8$) років. Критеріями включення була МАСХП, що підтверджувалась поєднанням ознак метаболічного синдрому та жирової дистрофії печінки за даними ультразвукового дослідження. Ультразвукові ознаки складались як із особливостей сонографічної картини В-режиму (позитивне затухання ультразвуку, згладженість судинного рисунка печінки), так і з даних контрольованого параметра ультразвукового затухання (КЗ) — показник мав бути вищим за 1,69 дБ/см [23]. Критеріями виключення були будь-які неметаболічні фактори хронічного дифузного захворювання печінки (алкоголь, хвороби накопичення, вірусні гепатити, медикаментозне ураження).

Одним із завдань у нашому дослідженні було виявити вплив віку (у жінок це зводилося до впливу менопаузи) на накопичення жиру у печінці. Всі жінки були розподілені на групи згідно з наявністю або відсутністю

менопаузи, яку встановлювали у разі аменореї, що тривала протягом не менш ніж 12 останніх місяців [21]. Середній вік жінок до менопаузи (26 пацієток) становив $(36,2 \pm 5,2)$ року, після менопаузи (22 пацієтки) — $(58,3 \pm 5,5)$ року. Чоловіки були розподілені на групи до та після 45 років — умовний вік початку згасання гонадотропної функції [22]. До 45 років обстежувалось 33 чоловіки середнім віком $(33,9 \pm 3,5)$ року, у віці 45 років та старше було 11 пацієнтів — $(59,8 \pm 3,9)$ року. У підгрупах чоловіків різного віку та жінок до та після менопаузи вірогідної різниці між індексом маси тіла не було (табл. 1).

Усім хворим проводилось ультразвукове дослідження органів черевної порожнини на апараті Toshiba Xario 660 (Япон) з використанням датчиків 3,5–7,0 МГц за стандартних умов. Оцінювалися структурні зміни тканини печінки та селезінки: розмірів, контурів, структури й ехогенності, а також виконувалася візуалізація судин у В-режимі.

Наявність та вираженість стеатозу оцінювались згідно з показниками патенту, розробленого в ДУ «ІГ НАМНУ» у 2019 році [23]. Наявність стеатозу встановлювалось при показнику КЗ вище за 1,69 дБ/см, а саме: стеатоз I ступеня (S1) — показник КЗ від 1,69 до 2,09 дБ/см, стеатоз II ступеня (S2) — від 2,10 до 2,49 дБ/см, стеатоз III ступеня відзначався при КЗ більше за 2,5 дБ/см [23]. S1 відповідав кількості гепатоцитів із жировими включеннями від 10 до 33 %,

S2 — більше за 33 %, але менше за 66 %, S3 — кількість гепатоцитів із жировими включеннями від 66 до 100 %.

ІМТ обчислювався як співвідношення маси тіла пацієнта у кілограмах до квадрату зросту у метрах.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета прикладних програм Excel-2016, Statistica-6. Нормальність розподілу параметричних показників перевірялася за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. Параметричні показники описувались за допомогою середнього значення M та стандартного відхилення SD . Відмінності між групами обчислювались за критерієм Стьюдента та критерієм згоди χ^2 і вважались вірогідно значимими при показнику вірогідності $p < 0,05$. Кореляційний аналіз проводився за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона.

Результати

Результати антропометричного обстеження пацієнтів з МАСХП різного віку і статі наведені у табл. 1. І хоча була відмінність між жінками та чоловіками в показниках маси тіла та росту, за ІМТ вірогідних відмінностей між групами різного віку у межах однієї статі не було. Не було також відмінностей за віком, ІМТ між чоловіками та жінками між основними групами. Так, група жінок до менопаузи вірогідно не відрізнялась за віком та ІМТ від групи чоловіків до 45 років, аналогічно

Таблиця 1 — Антропометричні показники пацієнтів різної статі залежно від віку

Стать	Показник, одиниця виміру	Віком до 45 років, n = 33	Віком старше за 45 років, n = 11
Чоловіки	Середній вік, роки	$33,9 \pm 3,5$	$59,8 \pm 3,9$
	Зріст, см	$177,8 \pm 11,0$	$171,6 \pm 9,4$
	Маса тіла, кг	$97,1 \pm 18,5$	$87,5 \pm 11,4$
	ІМТ	$30,7 \pm 5,1$	$29,6 \pm 2,2$
Жінки	Середній вік, роки	$36,2 \pm 5,2$	$58,3 \pm 5,5$
	Зріст, см	$166,6 \pm 6,8$	$167,4 \pm 10,6$
	Маса тіла, кг	$84,9 \pm 17,1$	$88,5 \pm 12,1$
	ІМТ	$30,6 \pm 6,0$	$32,0 \pm 6,0$

Таблиця 2 — Ультразвукові дані обстеження органів черевної порожнини у хворих на МАСХП залежно від віку та статі

Показник, одиниця виміру	Чоловіки			Жінки		
	Віком до 45 років, n = 33	Віком понад 45 років, n = 11	Усього, n = 44	До менопаузи, n = 26	Після менопаузи, n = 22	Усього, n = 48
Права частка печінки, мм	$176,2 \pm 17,6$	$173,0 \pm 16,0$	$175,5 \pm 15,5^*$	$155,5 \pm 11,4$	$151,5 \pm 13,2$	$153,7 \pm 12,3$
Ліва частка печінки, мм	$82,1 \pm 10,3$	$85,8 \pm 12,6$	$83,4 \pm 10,5^*$	$73,8 \pm 7,8$	$62,2 \pm 10,1$	$68,4 \pm 10,6$
Хвостата частка, мм	$27,9 \pm 5,9$	$29,9 \pm 7,4$	$28,7 \pm 6,1^*$	$25,8 \pm 5,1$	$22,1 \pm 4,9$	$24,1 \pm 5,3$
Нижня порожня вена, мм	$18,7 \pm 2,6$	$19,9 \pm 2,1$	$18,9 \pm 2,5$	$18,3 \pm 2,1$	$17,6 \pm 2,7$	$18,0 \pm 2,4$
Портальна вена, мм	$11,7 \pm 2,2$	$11,4 \pm 0,7$	$11,6 \pm 1,9^*$	$10,6 \pm 1,4$	$10,5 \pm 1,5$	$10,6 \pm 1,5$
Печінкова вена, мм	$8,3 \pm 1,7$	$8,6 \pm 1,3$	$8,5 \pm 1,5^*$	$7,5 \pm 1,2$	$7,0 \pm 0,9$	$7,3 \pm 1,1$

Примітка. * — $P < 0,05$, вірогідна різниця при порівнянні чоловіків і жінок.

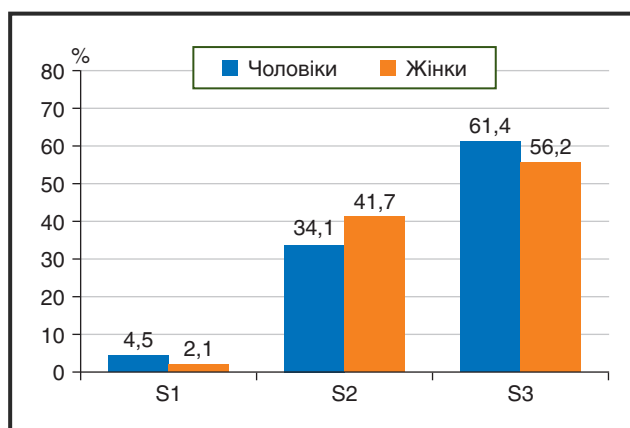


Рисунок 1 — Частота різних ступенів стеатозу в обстежених пацієнтів

були відсутні відмінності за віком та ІМТ і між жінками після менопаузи й чоловіками після 45 років ($p > 0,05$). Це дало нам можливість стверджувати, що при порівнянні груп одного віку вони відрізнялись лише за одним фактором — за статтю.

Дані щодо сонографічних показників печінки, селезінки, судин портальної системи у пацієнтів з МАСХП різного віку і статі наведені у табл. 2.

У чоловіків розміри печінки за даними сонографічного дослідження вірогідно відрізнялись від розмірів печінки жінок (табл. 2). Так, розміри правої, лівої та хвостатої частки печінки у чоловіків були вірогідно більшими ($p < 0,05$): ($175,5 \pm 15,5$) мм проти ($153,7 \pm 12,3$) мм, ($83,4 \pm 10,5$) мм проти ($68,4 \pm 10,6$) мм, ($28,7 \pm 6,1$) мм проти ($24,1 \pm 5,3$) мм відповідно.

За частотою різних ступенів стеатозу статистичних відмінностей між чоловіками та жінками не спостерігалось (рис. 1).

В основному як у жінок, так і у чоловіків переважав стеатоз III ступеня (56,3 та 61,4 % відповідно). Мінімальний I ступень стеатозу був виявлений лише у двох жінок та двох чоловіків (4,5 та 4,2 %).

При аналізі груп чоловіків та жінок без ділення за віком був виявлений кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,63$) між ІМТ та КЗ у чоловіків, у жінок зв'язок між цими показниками був відсутній (рис. 2). Утім, при аналізі кореляцій у жінок різного віку виявлялось,

що до менопаузи залежності показників стеатозу від ІМТ не було, тоді як із настанням менопаузи коефіцієнт кореляції між цими показниками вже становив 0,39 ($p < 0,02$) (рис. 3).

Обговорення

На сьогодні вважається, що основним фактором виникнення та прогресування стеатозу печінки є інсулінорезистентність, значний вклад у розвиток якої робить збільшення маси жирової тканини. Остання є своєрідним ендокринним органом, а її вісцеральне накопичення призводить до порушення рівноваги прозапальних та протизапальних адипокінів на користь прозапальних. Поряд з посиленням інсулінорезистентності відбувається підвищення надходження вільних жирних кислот у кровоток та активізація транскрипційного печінкового ядерного фактора каппа (NF- κ B). NF- κ B, у свою чергу, посилює апоптоз та некроз гепатоцитів та промотує фіброгенез [25–27]. Таким чином, збільшення маси тіла напряму пов'язане із виникненням та прогресуванням жирової хвороби печінки.

За даними нашого дослідження, у чоловіків сонографічні розміри печінки були вірогідно більшими за розміри печінки жінок. Разом з тим треба зазначити, що у нашій виборці маса чоловіків була вірогідно більшою, ніж жінок (при відсутності відмінностей за ІМТ) — ($95,4 \pm 16,7$) кг проти ($86,6 \pm 14,9$) кг відповідно ($p < 0,05$). За даними 4197 автопсій, проаналізованих Michael D. Bell, Thomas Long et al., маса печінки залежить лише від маси тіла і не відрізняється у чоловіків та жінок [28], тому можна стверджувати, що в нашому дослідженні, у якому в середньому чоловіки були більшої маси, різниця в розмірах була обумовлена саме цим, а не статтю.

Для оцінки кількості жиру у печінці ми користувались показником КЗ. Він є доволі якісною заміною золотого стандарту — визначення ступеня стеатозу за даними морфологічного дослідження [24]. Так, показники жорсткості та КЗ запропоновані для скринінгу у підлітків із високим ризиком розвитку МАСХП [29] та як неінвазивне дослідження потенційних живих донорів печінки для виключення значного стеатозу [30]. Метааналіз 16 досліджень даних КЗ з 20 центрів 9 країн показав, що найбільш чутливим щодо ступе-

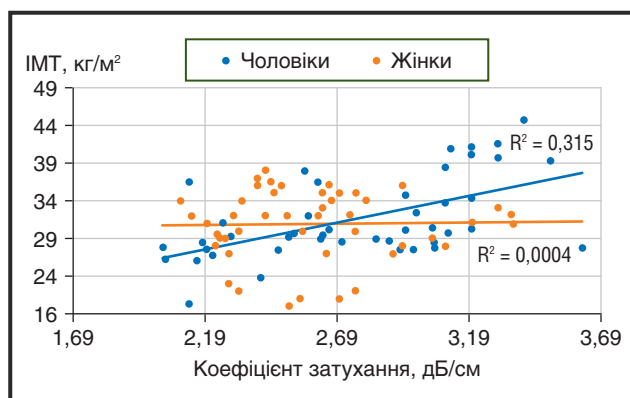


Рисунок 2 — Кореляція між ІМТ та показниками КЗ у жінок і чоловіків

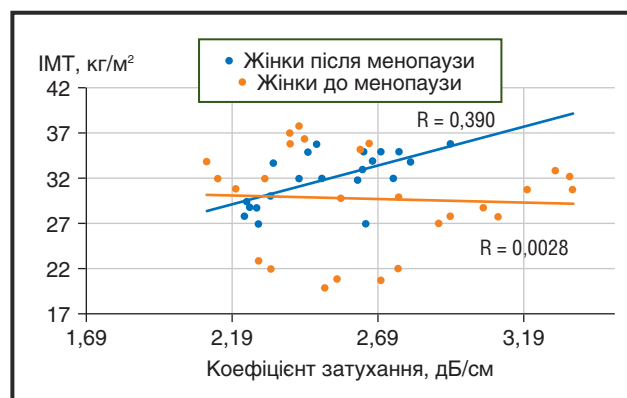


Рисунок 3 — Кореляція між ІМТ та показниками КЗ у жінок до та після менопаузи

ня стеатозу КЗ є при вірусних гепатитах, хоча заради справедливості треба вказати, що у пацієнтів із МАСХП ступінь стеатозу не завжди збігався з гістологічними показниками [31].

Наші дані відповідають результатам інших науковців щодо існування кореляції показників КЗ із ІМТ, включно зі здоровими та пацієнтами із морбідним ожирінням [32–34]. Особливістю цієї роботи є виявлення того факту, що у жінок така кореляція існує лише після менопаузи. Згідно з літературними даними, хоча ожиріння у жінок поширено більше, ніж у чоловіків, частота саме жирової дистрофії печінки у жінок репродуктивного віку нижча. Відмінність втрачається після переходу до менопаузи, коли поширеність МАСХП у жінок стає подібною або навіть перевищує таку у чоловіків відповідного віку [11, 20]. За нашими даними, частота різних ступенів стеатозу у чоловіків та жінок не відрізнялась. І ступінь стеатозу спостерігався у 2,1 % жінок та 4,5 % чоловіків, II ступінь — у 34,1 і 39,6 %, III ступінь — у 61,4 та 56,3 % відповідно. Наші дані щодо залежності маси тіла та ступеня накопичення жиру в печінці від віку жінки збігаються із даними K. Pafili et al., які вважають, що поширеність МАСХП відрізняється на різних етапах її життя, а після менопаузи зміни складу тіла та резистентність до інсуліну можуть сприяти підвищенню ризику розвитку цієї патології [19]. Механізми, що лежать в основі різниці прогресування МАСХП між жінками в постменопаузі та пременопаузі, залишаються не до кінця вивченими, хоча існують декілька пояснень. Одне з них — участь у регуляції ліпогенезу особливого підтипу рецепторів до естрогенів — E α , завдяки активізації яких естрадіол регулює метаболізм печінки, зменшуючи ліпогенез, глюконеогенез і поглинання жирних кислот, одночасно посилюючи ліполіз, секрецію холестерину та катаболізм глюкози [13]. Крім того, у жінок до менопаузи швидше відбувається виведення жирних кислот з крові завдяки більшій експресії транспортних білків, як-от кластер диференціювання 36 (CD36) і транспортні білки FA (FATP) [35, 36]. Це призводить до більшого захисту жіночої печінки від надмірного споживання ліпідів. У постменопаузі жінки вже не відрізняються від чоловіків за рівнем ліпідів крові [37].

Нами показано, що зі зростанням маси тіла ступінь накопичення жиру у печінці підвищується у чоловіків незалежно від віку, тоді як у жінок до менопаузи такої прямої залежності немає. Це може свідчити про існування якогось фактора, якого немає у чоловіків, що захищає жіночу печінку від накопичення жиру при збільшенні маси тіла. Таким фактором є жіночі статеві гормони, вплив яких з настанням менопаузи зникає, що і пояснює пряму кореляцію ІМТ із показниками стеатометрії після менопаузи.

Висновки

1. Вірогідної різниці між частотою різних ступенів стеатозу при МАСХП за показниками контрольованого параметру ультразвукового затухання у чоловіків та жінок не було.

2. Існує залежність вираженості стеатозу печінки від індексу маси тіла у чоловіків. Залежність ступеня стеатозу від індексу маси тіла у жінок проявляється лише з віком, починаючи із періоду менопаузи, що дозволяє припускати захисну роль жіночих статевих гормонів.

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

Інформація про фінансування. Дослідження виконане в рамках НДР ДУ «Інститут гастроентерології НАМНУ» «Вивчити особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих з імунною відповіддю до SARS-COV2 та обґрунтувати нові підходи до діагностично-лікувальної тактики». Шифр теми: ВН 25.01.005.22.

Внесок авторів. Ягмур В.Б. — аналіз результатів та написання статті; Демешкіна Л.В. — написання статті; Меланіч С.Л. — матеріали та методи, абстракт; Кислова Р.М. — проведення сонографічних досліджень.

Подяка. Автори дуже вдячні лікарці І.С. Коненко, яка виконувала ультразвукові дослідження та стеатометрію в цьому дослідженні.

Список літератури

- Maurice J., Manousou P. Non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(3):245-250. doi: 10.7861/clinmedicine.18-3-245. PMID: 29858436; PMCID: PMC6334080.
- Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., Henry A., Van Dongen C., Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004. PMID: 36626630; PMCID: PMC10026948.
- Rohm T.V., Meier D.T., Olefsky J.M., Donath M.Y. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*. 2022, Jan 11;55(1):31-55. doi: 10.1016/j.immuni.2021.12.013. PMID: 35021057; PMCID: PMC8773457.
- Wong R.J., Aguilar M., Cheung R., et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148:547-55. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.039. PMID: 25461851.
- Pais R., Barritt A.S. 4th, Calmus Y. et al. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J. Hepatol*. 2016;65(6):1245-1257. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.033. PMID: 27486010; PMCID: PMC5326676.
- Stojavljević S., Gomerčić Palčić M., Virović Jukić L., Smirčić Duvnjak L., Duvnjak M. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol*. 2014;20(48):18070-91. doi: 10.3748/wjg.v20.i48.18070. PMID: 25561778; PMCID: PMC4277948.
- Ramai D., Facciorusso A., Vigandt E., et al. Progressive Liver Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Cells*. 2021;10(12):3401. doi: 10.3390/cells10123401. PMID: 34943908; PMCID: PMC8699709.
- Ahadi M., Molooghi K., Masoudifar N., Namdar A.B., Vossoughinia H., Farzanehfar M. A review of non-alcoholic fatty liver disease in non-obese and lean individuals. *J. Gastroenterol., Hepatol*. 2021;36(6):1497-1507. doi: 10.1111/jgh.15353. PMID: 33217052.

9. Zohara Z., Adekun A., Seffah K.D., et al. *The Prospect of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Adult Patients with Metabolic Syndrome: A Systematic Review*. *Cureus*. 2023;15(7):e41959. doi: 10.7759/cureus.41959. PMID: 37588314; PMCID: PMC10427027.
10. Kastberg S.E., Lund H.S., De Lucia-Rolfe E., et al. *Hepatic steatosis is associated with anthropometry, cardio-metabolic disease risk, sex, age and urbanisation, but not with ethnicity in adult Kenyans*. *Trop. Med. Int. Health*. 2022;27(1):49-57. doi: 10.1111/tmi.13696. PMID: 34704339.
11. Lonardo A., Nascimbeni F., Ballestri S., et al. *Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art and Identification of Research Gaps*. *Hepatology*. 2019;70(4):1457-1469. doi: 10.1002/hep.30626. PMID: 30924946; PMCID: PMC6766425.
12. Sayaf K., Gabbia D., Russo F.P., De Martin S. *The Role of Sex in Acute and Chronic Liver Damage*. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23(18):10654. doi: 10.3390/ijms231810654. PMID: 36142565; PMCID: PMC9505609.
13. Shen M., Shi H. *Sex Hormones and Their Receptors Regulate Liver Energy Homeostasis*. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:294278. doi: 10.1155/2015/294278. PMID: 26491440; PMCID: PMC4600502.
14. Martelli M., Zingaretti L., Salvio G., Bracci M., Santarelli L. *Influence of Work on Andropause and Menopause: A Systematic Review*. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(19):10074. doi: 10.3390/ijerph181910074. PMID: 34639376; PMCID: PMC8508409.
15. Bryzgalova G., Gao H., Ahren B., et al. *Evidence that oestrogen receptor-alpha plays an important role in the regulation of glucose homeostasis in mice: insulin sensitivity in the liver*. *Diabetologia*. 2006;49(3):588-97. doi: 10.1007/s00125-005-0105-3. PMID: 16463047.
16. Mohamad N.V., Wong S.K., Wan Hasan W.N., et al. *The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men*. *Aging Male*. 2019;22(2):129-140. doi: 10.1080/13685538.2018.1482487. PMID: 29925283.
17. Navarro G., Allard C., Xu W., Mauvais-Jarvis F. *The role of androgens in metabolism, obesity, and diabetes in males and females*. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;4:713-9. doi: 10.1002/oby.21033. Epub 2015 Mar 6. PMID: 25755205; PMCID: PMC4380643.
18. D'Abbondanza M., Ministrini S., Pucci G., et al. *Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet for the Treatment of Severe Obesity and Associated Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Role of Sex Differences*. *Nutrients*. 2020;12(9):2748. doi: 10.3390/nu12092748. PMID: 32916989; PMCID: PMC7551320.
19. Pafili K., Paschou S.A., Armeni E., Polyzos S.A., Goulis D.G., Lambrinou I. *Non-alcoholic fatty liver disease through the female lifespan: the role of sex hormones*. *J Endocrinol Invest*. 2022;45(9):1609-1623. doi: 10.1007/s40618-022-01766-x. PMID: 35303270.
20. DiStefano J.K. *NAFLD and NASH in Postmenopausal Women: Implications for Diagnosis and Treatment*. *Endocrinology*. 2020;161(10):bqaa134. doi: 10.1210/endo/bqaa134. PMID: 32776116; PMCID: PMC7473510.
21. van den Beld A.W., Kaufman J.M., Zillikens M.C., Lamberts S.W.J., Egan J.M., van der Lely A.J. *The physiology of endocrine systems with ageing*. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(8):647-658. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30026-3. PMID: 30017799; PMCID: PMC6089223.
22. Nieschlag E. *Late-onset hypogonadism: a concept comes of age*. *Andrology*. 2020;8(6):1506-1511. doi: 10.1111/andr.12719. PMID: 31639279.
23. *The method of diagnosing liver steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: pat. 136479 Ukraine: IPC A61B 8/00 A61B 8/72. No. u2019 00968; statement 30.01.2019; published 27.08.2019, Bul. 16. 3 p. [in Ukrainian].*
24. Sasso M., Beaugrand M., de Ledinghen V., et al. *Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes*. *Ultrasound Med Biol*. 2010;36(11):1825-35. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005. PMID: 20870345.
25. Hong T., Chen Y., Li X., Lu Y. *The Role and Mechanism of Oxidative Stress and Nuclear Receptors in the Development of NAFLD*. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2021;2021:6889533.
26. Nishihawa H., Ki Kim S., Asai A. *Body Composition in Chronic Liver Disease* *Int J. Mol. Sci*. 2024 Jan 12;25(2):964. doi: 10.3390/ijms25020964.
27. Benavides-Aguilar J.A., Torres-Copado A., Isidoro Sanchez J., et al. *The Regulatory Role of MicroRNAs in Obesity and Obesity-Derived Ailments Genes (Basel)*. 2023 Nov 13;14(11):2070. doi: 10.3390/genes14112070.
28. Bell M.D., Long Th., Roden A.C., et al. *Updating Normal Organ Weights Using a Large Current Sample Database*. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2022 Dec 1;146(12):1486-1495. doi: 10.5858/arpa.2021-0287-OA.
29. Ramirez-Velez R., Garcia-Hermoso A., Correa-Rodriguez M., Izquierdo M. *Defining values for controlled attenuation parameter and liver stiffness in youth without liver disease*. *Pediatr. Res*. 2022 Mar;91(4):912-920. doi: 10.1038/s41390-021-01441-6.
30. Broering D., Shawkat M., Albenmoussa A., et al. *Validating controlled attenuation parameter in the assessment of hepatic steatosis in living liver donors*. *PLoS One*. 2021 May;16(5):e0251487. doi: 10.1371/journal.pone.0251487. eCollection 2021.
31. Petroff D., Blank V., Newsome Ph.N., et al. *Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta-analysis*. *Meta-Analysis Lancet. Gastroenterol., Hepatol*. 2021 Mar;6(3):185-198 doi: 10.1016/S2468-1253(20)30357-5].
32. Piccini R., Rodrigues S.G., Montani M., et al. *Controlled attenuation parameter reflects steatosis in compensated advanced chronic liver disease*. *Liver. Int*. 2020 May;40(5):1151-1158. doi: 10.1111/liv.14325.
33. Mjelle A.B., Mulabecirovic A., Olafsdottir E.J., Gilja O.H., Havre R.F., Vesterhus M. *Controlled Attenuation Parameter in Healthy Individuals Aged 8-70 Years*. *Ultrasound Int. Open*. 2021 Apr;7(1):E6-E13. doi: 10.1055/a-1461-4714.
34. Somda S., Lebrun A., Tranchart H., et al. *Adaptation of controlled attenuation parameter (CAP) measurement depth in morbidly obese patients addressed for bariatric surgery*. *PLoS One*. 2019;24;14(5):e0217093. doi: 10.1371/journal.pone.0217093.
35. Sorrentino D., Zhou S.L., Kokkotou E., Berk P.D. *Sex Differences in Hepatic Fatty Acid Uptake Reflect a Greater Affinity of the Transport System in Females*. *Am. J. Physiol*. 1992;263:G380-G385.
36. Ståhlberg N., Rico-Bautista E., Fisher R.M., et al. *Female-Predominant Expression of Fatty Acid Translocase/CD36 in Rat and Human Liver*. *Endocrinology*. 2004;145:1972-1979.
37. Trapani L., Segatto M., Pallottini V. *Regulation and Dere-gulation of Cholesterol Homeostasis: The Liver as a Metabolic "Power Station"*. *World J. Hepatol*. 2012;4:184-190.

Отримано/Received 08.04.2024

Рецензовано/Revised 19.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.04.2024

Information about authors

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

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

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

Raisa Kyslova, Sonologist Doctor, Junior Research Fellow, Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7169-8942>

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

Information about funding. The study was carried out as part of the research work of the State Institution «Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» «To study the peculiarities of the course of non-alcoholic fatty liver disease in patients with an immune response to SARS-COV2 and to substantiate new approaches to diagnostic and therapeutic tactics». Topic code: BH 25.01.005.22.

Authors' contribution. Yagmur V.B. — data analysis and article writing; Demeshkina L.V. — article writing; Melanich S.L. — material and methods, article editing, abstract writing; Kislova R.M. — conducting sonographic studies.

Acknowledgement. The authors are very grateful to the physician Konenko I.S., who performed ultrasound examinations and steatometry.

V.B. Yagmur, L.V. Demeshkina, S.L. Melanich, R.M. Kyslova

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

Influence of age, body mass index and gender on sonographic indicators of the liver in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

Abstract. Background. The incidence of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is increasing along with the increasing prevalence of obesity. There are close relationships between these two pathologies due to the functioning of adipose tissue as an endocrine organ with a complex influence on various metabolic processes. It is known that premenopausal women are less prone to fatty liver disease than men. The aim was to study the influence of gender, body mass index (BMI) and age on sonographic indicators and the degree of liver steatosis in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. **Materials and methods.** Ninety-two patients with MASLD were included in the study, 48 women and 44 men. Inclusion criterion was metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, exclusion criteria were any non-metabolic factors of chronic diffuse liver disease. Patients were divided into groups by gender and age. Women were divided by age according to the presence and absence of menopause, men were divided into groups below and above 45 years — the conventional age of the beginning of the decline in gonadotropic function. The analysis of structural changes of the liver, namely the assessment of the size, contours, structure, echogenicity, and visualization of blood vessels in the B-mode was carried out with the help of ultrasound examination on Toshiba Xario 660 (Japan). The degree of steatosis

was assessed by the controlled attenuation parameter. **Results.** In men, the right, left and caudate liver lobes were significantly larger ($p < 0.05$) than in women, which is due to the higher weight of men in the absence of a difference in the BMI. There was no significant difference between men and women in degree of steatosis ($p > 0.05$). A moderate positive correlation ($r = 0.63$) was found between BMI and the controlled attenuation parameter; in women, there was no connection between these indicators. Analysis of correlations in women of different ages, divided by the presence of menopause, found that before menopause, there was no dependence of steatosis indicators on BMI, while with the onset of menopause, the coefficient of correlation between these indicators was 0.39 ($p < 0.02$). **Conclusions.** No significant difference was found between the frequency of various degrees of steatosis in MASLD according to the controlled attenuation parameter in men and women. There was a dependence of the severity of liver steatosis on the BMI in men, the dependence of steatosis on the body mass index in women was manifested starting from the menopause period, which suggests the protective role of female sex hormones.

Keywords: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; gender; body mass index; age; steatosis degree; controlled attenuation parameter

Можливість застосування пробіотичних засобів на основі бактерій роду *Bacillus* у хворих на постінфекційний синдром подразненої товстої кишки після перенесеної коронавірусної інфекції

Резюме. Актуальність. В Україні однією з найбільш стрімко наростаючих проблем сімейної медицини і гастроентерології стає синдром подразненого кишечника (СПК). Цьому особливо посприяла пандемія COVID-19. **Мета:** оптимізація лікування хворих на постінфекційний синдром подразненого кишечника після перенесеної інфекції COVID-19 з використанням у комплексному лікуванні пробіотичного засобу на основі бактерій роду *Bacillus*. **Матеріали та методи.** Проведено просте рандомізоване клінічне дослідження з вивчення ефективності й безпеки застосування пробіотичного засобу на основі 5 видів бактерій роду *Bacillus* у хворих на постінфекційний постковідний СПК. Усього обстежено 42 пацієнти (26 жінок, 16 чоловіків) віком від 26 до 48 років (середній вік становив 32 ± 11 років). Діагноз постінфекційного СПК встановлювали відповідно до Римських критеріїв IV. Тяжкість перебігу оцінювали за шкалою тяжкості симптомів СПК (Irritable Bowel Syndrome — Symptom Severity Scale, IBS-SSS). Усім хворим виконувалося комплексне лабораторне й інструментальне обстеження, що включало загальноклінічне й біохімічне дослідження крові (печінкові проби, серологічне дослідження на наявність збудників кишкових інфекцій), дослідження калу на кальпротектин, яйця глистів і паразитів, ультрасонографію органів черевної порожнини). **Результати.** У динаміці спостереження відзначали певне зниження вираженості клінічної симптоматики в обох групах. Але при цьому через 2 тижні лікування була виявлена тенденція до швидшого зменшення вираженості таких симптомів, як абдомінальний біль, порушення моторики кишечника, метеоризм, у тих пацієнтів, які отримували пробіотик, хоча ця тенденція була вірогідною тільки щодо метеоризму ($p < 0,05$), але не щодо болю в животі й кишкової моторики ($p > 0,05$). Через 4 тижні лікування виявлено вірогідно кращі показники щодо вираженості всіх досліджуваних симптомів у групі пацієнтів, які отримували пробіотик ($p < 0,05$). Ця різниця зберігалася навіть через 1 місяць після завершення лікування. Характерно, що вже протягом перших двох тижнів спостереження в пацієнтів другої групи суттєво зменшилася кількість днів на тиждень, протягом яких хворі мали потребу в прийомі спазмолітиків і/або регуляторів кишкової моторики ($3,1 \pm 0,4$ проти $6,7 \pm 0,9$ у групі порівняння, $p < 0,05$). Ще більш вираженою була ця різниця через 4 тижні лікування. Украй важливим є те, що в пацієнтів, які отримували пробіотик, практично не було потреби в прийомі засобів симптоматичної терапії для усунення проявів абдомінального болю і порушень кишкової моторики. Указані зміни і тенденції збереглися і через 1 місяць після завершення курсу лікування. **Висновки.** Застосування пробіотичного засобу на основі бактерій роду *Bacillus* продемонструвало позитивні результати при лікуванні хворих на СПК після перенесеної інфекції COVID-19. Його використання сприяло вірогідно швидшому зникненню таких симптомів постінфекційного СПК, як абдомінальний біль, метеоризм, і нормалізувало моторику кишечника ($p < 0,05$ порівняно з контрольною групою), а також різко зменшувало потребу в застосуванні засобів симптоматичної терапії ($p < 0,05$).

Ключові слова: синдром подразненого кишечника; постінфекційний синдром подразненого кишечника; COVID-19; пробіотики; *Bacillus*

Синдром подразненого кишечника (СПК) — це функціональне захворювання, яке характеризується наявністю абдомінального болю і порушенням функції кишечника, що супроводжується розладами дефекації. Дуже важливо, що абдомінальний біль або дискомфорт пов'язаний з розладами дефекації — зміною частоти випорожнення і/або консистенції калу [1, 2].

СПК є одним з найбільш поширених захворювань на планеті, у тому числі безумовним лідером функціональних розладів у гастроентерології. Відповідно до даних Всесвітньої організації охорони здоров'я поширеність СПК становить від 14 до 48 % [3]. Значно частіше хворіють міські мешканці, ніж населення сільської місцевості, а жінки страждають суттєво частіше, ніж чоловіки. Працівники, які займаються розумовими і творчими видами діяльності, особи, які обіймають керівні посади, а також фрилансери вражаються частіше, ніж особи, які займаються фізичними видами діяльності й мають чітко визначені функціональні обов'язки і графік робочого дня [2].

Хвороба здебільшого виникає в молодому віці, хоча по медичну допомогу звертаються далеко не всі пацієнти. У таких хворих часто виявляються супутні невротичні розлади, часто погіршується сон, працездатність і спроможність навчатися, статева активність тощо.

Упродовж останніх років між науковцями світу не припиняються суперечки стосовно визначення самого захворювання, патогенезу, діагностики і принципів лікування цієї патології [4].

Місце даної патології в структурі захворювань органів травлення дуже суттєве. Передусім захворювання має велику соціальну значущість. Актуальність проблеми зумовлена насамперед високою частотою СПК. Клінічною особливістю є розмитість і мінливість симптомів, відсутність органічних змін, які б підтверджували і верифікували цю патологію. Соціальна значущість СПК пов'язана з виникненням захворювання передусім у популяції осіб працездатного, соціально активного віку. Украй важливим є економічний аспект даної проблеми внаслідок високої частоти звернень по медичну допомогу, тимчасової непрацездатності, значних витрат на обстеження і терапію даної категорії хворих [5].

Основна відмінність синдрому від безлічі інших хвороб кишечника та інших органів травної системи — це відсутність клінічно значущої об'єктивної симптоматики. Хворі на СПК мають безліч скарг, які не підтверджуються клінічними й лабораторними змінами. Більшість пацієнтів навіть не звертаються до лікаря, незважаючи на те, що це захворювання, крім погіршення перетравлювання їжі, значно знижує якість життя людини.

СПК — це досить поширена патологія, яка, незважаючи на відсутність змін у внутрішніх органах, тягне за собою напади сильних болювих відчуттів у животі, що супроводжуються здуттям, проносом або, навпаки, запором. Синдром не належить до небезпечних для життя захворювань, але без належного лікування він здатний серйозно знизити якість життя пацієнта [6].

Розгорнуте визначення і критерії встановлення діагнозу СПК були розроблені у 1988 р. на IX Світовому конгресі гастроентерологів у Римі. У 1999 році на засі-

данні експертної комісії з вивчення функціональних розладів шлунково-кишкового тракту у визначення захворювання були внесені зміни, і цей документ отримав назву «Римські критерії II» [1]. Римські критерії СПК сприяли узагальненню розуміння суті цього захворювання і дозволили уникати застосування численних синонімів назви СПК — дисбактеріоз кишечника, синдром чутливого кишечника, невроз кишечника, функціональна колопатія, хронічний спастичний коліт, спастична товста кишка, слизова колька тощо [7].

У 2007 році в Римські критерії II було внесено низку істотних змін [1, 7], відповідно до яких діагноз СПК можна встановити хворому за наявності «рецидивуючого болю або дискомфорту в животі, що відзначаються щонайменше три дні протягом останніх трьох місяців, у поєднанні з двома з трьох таких ознак:

- наявність абдомінального болю, що зменшується після акту дефекації;
- наявність болю супроводжується зміною частоти випорожнення;
- наявність болю супроводжується зміною консистенції випорожнення.

Позитивним моментом Римських критеріїв III є наявність у них рекомендацій щодо лікування хворих на СПК [7].

Згідно з Римськими критеріями IV діагноз СПК ставиться в тому разі, якщо рецидивуючий біль у животі вперше виник не менше ніж 6 місяців тому, спостерігається впродовж останніх трьох місяців, у середньому хоча б один день на тиждень, і відповідає хоча б двом з таких критеріїв:

- 1) наявність зв'язку з випорожненнями;
- 2) наявність зв'язку зі зміною частоти випорожнень (діарея або запори);
- 3) наявність зв'язку зі зміною форми (вигляду) випорожнень.

Значно більше дискусій викликало чітке визначення постінфекційного СПК на основі Римських критеріїв IV [8]:

1. Перший критерій повністю аналогічний загальному визначенню СПК.
2. Симптоми розвиваються відразу після одужання від гострого інфекційного гастроентериту.
3. Інфекційний гастроентерит підтверджений позитивною копрокультурою або наявністю двох із трьох симптомів у гострій фазі: гарячки, блювання, діареї.
4. У пацієнта не було СПК до епізоду гострого інфекційного гастроентериту.

Постінфекційний СПК, за даними літератури, формується приблизно в 10 % пацієнтів, які перенесли гостру кишкову інфекцію [9–11], суттєво рідше — інші інфекції [12, 13]. При цьому частота постінфекційного СПК після перенесеної коронавірусної інфекції як мінімум удвічі вища. А у випадку кишкової форми COVID-19 вона перевищує 30 % [14]. Патолофізіологічні механізми такого тісного зв'язку залишаються недостатньо вивченими навіть станом на сьогодні. Однією з гіпотез є висока щільність рецепторів до ангіотензинконвертуючого ферменту 2 на ентероцитах, через які вірус якраз і проникає в клітини [15]. Іншими можливими факторами можуть бути стійкі

зміни кишкової мікробіоти, зумовлені, зокрема, застосуванням у процесі лікування антибіотиків, нестероїдних протизапальних засобів, імуноактивних засобів біологічної терапії тощо [16, 17].

Механізм розвитку змін кишкового мікробіому надзвичайно багатогранний і не до кінця вивчений [18–22]. Важливу роль відіграють стан місцевого і системного імунітету [23, 24], особливості харчування, а також наявність хронічних захворювань [25, 26], особливо нервової системи [26, 27]. У хворих на постінфекційний СПК було виявлено тенденцію до зниження колонізації *Firmicutes* і *Bacteroides*, передусім за рахунок збільшення популяції прото- і актинобактерій. Також у таких пацієнтів відзначалося зниження рівня біфідобактерій, меншою мірою — лактобактерій. Загальною особливістю змін у мікробіомі було суттєве збіднення розмаїття кишкової мікрофлори, що корелювало з тяжкістю перебігу хвороби.

При цьому застосування неабсорбованих антибіотиків, зокрема рифаксиміну, не виправдало очікувань при постінфекційному СПК [28, 29]. А використання глюкокортикоїдів зменшило вираженість запального процесу, поглибивши існуючі дисбіотичні розлади [30].

На протипагу цьому застосування пробіотичних препаратів сприяло суттєвому полегшенню симптомів СПК [31]. Останніми роками з'являється все більше досліджень, які свідчать про важливу, а у деяких випадках — домінуючу роль мікробіоти кишечника, імунологічної толерантності до неї та імунологічно-опосередкованих локальних запальних процесів у патогенезі цього захворювання [31, 32].

Саме тому важливим варіантом впливу на моторику і перистальтику кишечника, а також на слизовий бар'єр є пошук саме тих бактерій, які можуть відновити нормальну взаємодію між компонентами мікробіому. На сьогодні серед потенційно перспективних напрямків такого пошуку є *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium infantis*, оскільки ці мікроорганізми сприяють активному відновленню мукозального бар'єра за рахунок відновлення механізмів місцевого імунітету, стимуляції синтезу бутирату тощо. Вплив на рівень бутирату важливий, оскільки ця сполука має проти-запальні властивості, нормалізує стан слизового бар'єра кишечника, а на клітинному рівні пригнічує синтез прозапальних цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлини та інтерлейкіну-1 і -6 [33, 34].

Необхідними компонентами, які мають бути влас-тиві сучасним пробіотичним штамам, є:

- відсутність передачі резистентності потенційно небезпечній флорі;
- здатність до виживання при транзиті через шлунково-кишковий тракт, у тому числі стійкість до дії соляної кислоти і жовчі;
- визначена чутливість до антибіотиків;
- підвищення резистентності до патогенної кишкової мікрофлори.

Рід *Bacillus* налічує понад двохсот видів і об'єднує численну групу аеробних або факультативно анаеробних мікроорганізмів. Одним з найперспективніших представників є *B. subtilis* (Ehremberg) Cohn 1872, 174. Бактерії роду *Bacillus* характеризуються стійкістю до

несприятливих умов зовнішнього середовища, у тому числі до дії соляної кислоти й жовчі, тому мають перевагу перед мікроорганізмами інших таксономічних груп при використанні їх у медицині [31]. У процесі еволюції приматів бацили вступали в складні симбіотичні стосунки з організмом людини й інших ссавців, тому виконують низку корисних для макроорганізму функцій, найважливішою з яких є здатність елімінувати з кишечника патогени. Представники *Bacillus* постійно потрапляють у шлунково-кишковий тракт людей з навколишнього середовища, у більшій кількості — у результаті вживання ферментованих продуктів харчування. На слизових оболонках спори *Bacillus* активізуються і переходять до вегетативного росту. Тривалість їх перебування в організмі людини здебільшого визначається генетичними особливостями штамів, роботою мукозального імунітету, наявністю хронічних захворювань організму хазяїна, у першу чергу органів травлення [33].

Хоча більшість сучасних пробіотиків створено на основі бактерій *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, спороутворюючі бацили мають низку суттєвих переваг. Експериментально доведена їхня нешкідливість, а також вища конкурентна протимікробна і ферментативна активність. Вони позитивно впливають на роботу як системного, так і мукозального імунітету, сприяють нормалізації ліпідного балансу, стійкі до впливу агресивних факторів травлення [34]. За останні два десятиліття накопичилися наукові дані, які демонструють високу профілактичну й терапевтичну ефективність представників роду *Bacillus* при захворюваннях органів травлення. Однією з основних корисних властивостей спороутворюючих бактерій роду *Bacillus* є висока антагоністична активність щодо значного переліку патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. Антагонізм бацил безпосередньо пов'язаний зі здатністю представників різних видів синтезувати речовини з протимікробним впливом [35].

На сьогодні відомо близько тисячі антибактеріальних сполук, які продукуються бактеріями цього роду. Усі вони відрізняються за своєю структурою та спектром мікроорганізмів, на які діють згубно. При цьому більшість таких сполук, утворених бактеріями роду *Bacillus*, є поліпептидами. Основні компоненти цих антибіотиків характеризуються плейотропною біологічною активністю, низькою токсичністю і мають потенціал для застосування в медицині як противірусні, антибактеріальні й метаболічні засоби. Бактерії роду *Bacillus* є також продуцентами амінокислот, ферментів, полісахаридів, вітамінів тощо [36].

Завдяки синтезу ферментів бактерії роду *Bacillus* можуть брати участь у регулюванні моторики і травлення, мають протиалергічну й антиоксидантну дію. Серед гідролітичних ферментів, які продукуються ними, треба звернути увагу на протеази, які відіграють надзвичайно важливу роль у підтримці мукозального бар'єра і мукозального імунітету [35].

Ще однією важливою для організму групою біологічно активних речовин, синтезованих бацилами, є екзополісахариди. Давно відомо, що позаклітинні полісахариди можуть підвищувати опірність організму до бактеріальних і вірусних інфекцій, стимулювати

фагоцитоз, продукцію лізоциму, проявляти протипухлинну і протизапальну активність, що відкриває широкі можливості для їх застосування в медицині [35].

На сьогодні у світі для застосування в медицині як пробіотиків найдослідженішими є штами бацил кількох видів — *B.subtilis*, *B.cereus*, *B.licheniformis*, *B.megaterium*, *B.pumilus*, *B.clausii*, *B.coagulans*, *B.amyloliquefaciens*. На їх основі створені препарати для профілактики й лікування порушень мікрофлори кишечника, кишкових інфекцій, антибіотикасоційованої діареї, синдрому подразненого кишечника, корекції імунного статусу [34].

Одним з нових пробіотичних продуктів з метаболічною активністю є пробіотичний засіб, який містить 5 видів полірезистентних до антибіотиків штамів *Bacillus* (спори *B.subtilis*, *B.licheniformis*, *B.amyloliquefaciens*, *B.megaterium*, *B.pumilus*), безпечність яких підтверджена висновками Управління з контролю якості продуктів харчування і лікарських засобів США (FDA). Одна доза препарату містить $1,7 \times 10^9$ КУО/флакон живих мікробних клітин.

На базі Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України проведено дослідження антагоністичної активності деяких пробіотичних штамів бацил і їх композицій щодо представників різних родів умовно-патогенних мікроорганізмів (метод відтермінованого антагонізму). Найвища протимікробна активність дослідженої композиції виявлена до бактерій роду *Staphylococcus*, *Proteus* і грибів роду *Candida* [33].

Таким чином, було підтверджено, що спороутворюючі бактерії роду *Bacillus* безпечні для макроорганізму (за винятком *B.anthraxis* і *B.cereus*), є продуцентами комплексу біологічно активних речовин, корисних для макроорганізму, мають імунomodуючі властивості.

Саме тому метою нашого дослідження стало вивчення можливості використання пробіотичного засобу на основі бактерій роду *Bacillus* у комплексному лікуванні хворих на постінфекційний СПК після перенесеного COVID-19, з'ясування його ефективності і безпечності.

Матеріали та методи

Проведено просте рандомізоване клінічне дослідження з вивчення ефективності й безпеки застосування пробіотичного засобу на основі бактерій роду *Bacillus* у хворих на постінфекційний постковідний СПК. Усього обстежено 42 пацієнти (26 жінок, 16 чоловіків) віком від 26 до 48 років (середній вік становив 32 ± 11 років). Діагноз постінфекційного СПК встановлювали відповідно до Римських критеріїв. Тяжкість перебігу оцінювали за шкалою тяжкості симптомів СПК (Irritable Bowel Syndrome — Symptom Severity Scale, IBS-SSS): легка визначалася в діапазоні 75–175 балів, середньотяжка — 176–300, а тяжка форма — понад 300 балів.

Критерії включення:

- вік від 18 до 60 років;
- наявність постінфекційного СПК, симптоми якого розпочалися після перенесеної кишкової форми COVID-19;
- тяжкість перебігу — від помірної до тяжкої (≥ 175 за шкалою IBS-SSS).

Критерії виключення:

- наявність декомпенсованих хронічних захворювань;
- вагітність або лактація;
- перенесені операції на черевній порожнині, за винятком апендектомії, холецистектомії або кесаревого розтину;
- тяжкі психічні розлади, зловживання алкоголем або наркотиками;
- застосування пробіотиків протягом 8 тижнів до початку дослідження.

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. 21 пацієнт першої групи (група порівняння) отримував базову терапію, яка включала дієтичні обмеження, спазмолітики (отилонію бромід) і регулятори кишкової моторики (лоперамід) на вимогу. Пацієнтам другої групи (21 пацієнт) додатково призначали пробіотичний засіб, який містить 5 видів полірезистентних до антибіотиків штамів *Bacillus* по 1 дозі 1 раз на день протягом 1 місяця.

Ефективність проведеного лікування оцінювали через 2 і 4 тижні лікування, а також через 1 місяць після завершення лікування на підставі аналізу скарг, анамнезу, результатів клінічного й лабораторного обстеження. Вираженість таких клінічних симптомів, як абдомінальний біль, порушення кишкової моторики і метеоризм, оцінювали за візуальною аналоговою 10-бальною шкалою.

Як суттєве клінічне поліпшення (респондери щодо відповіді на проведену терапію) розглядали зменшення числа балів після лікування за опитувальниками IBS-SSS ≥ 50 . Як часткове клінічне поліпшення (часткові респондери щодо відповіді на проведену терапію) розглядали зменшення числа балів після лікування за опитувальниками IBS-SSS ≥ 25 .

Окремо оцінювали потребу у використанні спазмолітиків і/або регуляторів кишкової моторики. Також реєстрували небажані ефекти, що виникали під час проведення лікування пацієнтів. Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики за допомогою прикладних програм Excel Microsoft Office for Windows.

Результати

У динаміці спостереження відзначали певне зниження вираженості клінічної симптоматики в обох групах (табл. 1). Але при цьому через 2 тижні лікування була виявлена тенденція до швидшого зменшення вираженості таких симптомів, як абдомінальний біль, порушення моторики кишечника, метеоризм, у тих пацієнтів, які

отримували пробіотик, хоча ці зміни були вірогідними тільки щодо метеоризму ($p < 0,05$), але не щодо болю в животі й кишкової моторики ($p > 0,05$).

Через 4 тижні лікування виявлено клінічно значущу різницю щодо вираженості всіх досліджуваних симптомів в обох групах пацієнтів ($p < 0,05$). Характерно, що ця різниця зберігалася навіть через 1 місяць після завершення лікування (табл. 1). Необхідно відзначити, що певне поліпшення симптомів спостерігалось і в групі порівняння. Проте воно було дуже повільним, а зміни не були вірогідними щодо жодного досліджуваного симптому ($p > 0,05$).

Через 2 тижні після початку лікування відсоток повних респондерів суттєво не відрізнявся в обох групах (табл. 2). Але відсоток часткових респондерів був вищим у групі пацієнтів, які отримували пробіотик (28,6 % проти 4,8 %).

Характерно, що вже протягом перших двох тижнів спостереження в пацієнтів другої групи суттєво змен-

шилася кількість днів на тиждень, протягом яких хворі мали потребу в прийомі спазмолітиків і/або регуляторів кишкової моторики ($3,1 \pm 0,4$ порівняно з $6,7 \pm 0,9$ у групі порівняння, $p < 0,05$).

Ще більш вираженою була ця різниця через 4 тижні лікування (табл. 2). Украй важливим є те, що в пацієнтів, які отримували пробіотик, практично не було потреби в прийомі засобів симптоматичної терапії для усунення проявів абдомінального болю і порушень кишкової моторики.

Указані зміни й тенденції збереглися і через 1 місяць після завершення курсу лікування.

При проведенні лабораторного обстеження в більшості пацієнтів в обох групах визначалася тенденція до підвищення рівня фекального кальпротектину (табл. 3). У випадку застосування засобів базової терапії спостерігалася тенденція до поступового, проте статистично невірогідного зниження його рівня ($p > 0,05$). При додатковому застосуванні пробіотика виявлялося вірогід-

Таблиця 1 — Динаміка вираженості клінічних симптомів (за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою) в пацієнтів через 2 і 4 тижні лікування, а також через 1 місяць після завершення лікування

Симптом	Група	До лікування	2 тижні лікування	4 тижні лікування	Через 1 місяць після лікування
Абдомінальний біль	1 (n = 21)	6,8 ± 2,6	6,2 ± 1,8	5,1 ± 1,2	4,2 ± 1,1
	2 (n = 21)	6,4 ± 2,1	5,2 ± 1,2	1,4 ± 0,3* **	1,3 ± 0,1* **
Порушення моторики кишечника	1 (n = 21)	7,1 ± 1,6	5,6 ± 1,4	5,2 ± 1,1	4,4 ± 1,2
	2 (n = 21)	7,4 ± 1,5	3,3 ± 1,3*	1,8 ± 0,5* **	1,6 ± 0,3* **
Метеоризм	1 (n = 21)	5,8 ± 1,8	5,4 ± 1,0	5,1 ± 0,8	4,8 ± 0,9
	2 (n = 21)	6,1 ± 1,6	4,8 ± 1,2	2,1 ± 0,5* **	1,8 ± 0,4* **

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з показником до лікування; * — $p < 0,05$ порівняно з показником у першій групі.

Таблиця 2 — Відповідь на лікування в пацієнтів через 2 і 4 тижні терапії, а також через 1 місяць після завершення лікування

Відповідь на лікування	Група	2 тижні лікування	4 тижні лікування	Через 1 місяць після лікування
Часткові респондери, %	1 (n = 21)	4,8	9,6	19,0
	2 (n = 21)	28,6	47,6	19,0
Повні респондери, %	1 (n = 21)	0	4,8	9,6
	2 (n = 21)	9,6	47,6	81,0
Потреба в спазмолітиках/регуляторах моторики, кількість днів за останній тиждень	1 (n = 21)	6,7 ± 0,9	6,2 ± 0,7	5,6 ± 0,3
	2 (n = 21)	3,1 ± 0,4*	0,8 ± 0,2*	0,9 ± 0,2*

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

Таблиця 3 — Результати лабораторного й інструментального обстеження хворих при застосуванні різних методів лікування

Показник	Група	До лікування	4 тижні лікування	Через 1 місяць після завершення лікування
Кальпротектин, мкг/г	1 (n = 21)	66,7 ± 14,9	56,2 ± 8,6	51,5 ± 7,8
	2 (n = 21)	63,6 ± 9,4	23,3 ± 4,4* **	21,2 ± 1,9* **
Виражений метеоризм на УЗД, %	1 (n = 21)	85,7	71,4	66,7
	2 (n = 21)	95,2	8,6	8,6

Примітки: * — $p < 0,05$ порівняно з показником до лікування; * — $p < 0,05$ порівняно з показником у першій групі.

не зниження кальпротектину калу вже через 2 тижні лікування ($p < 0,05$ порівняно з показником до лікування і з показником у першій групі).

До початку лікування в переважній більшості пацієнтів при ультразвуковому дослідженні (УЗД) черевної порожнини визначався виражений метеоризм (табл. 3). Упродовж 4 тижнів спостереження в пацієнтів першої групи спостерігали поступове, але незначне зниження вираженості метеоризму. Водночас при застосуванні пробіотичного засобу частота виявлення метеоризму різко зменшилася вже впродовж перших 2 тижнів лікування.

Окремо необхідно відзначити, що призначення пробіотичного засобу на основі бактерій роду *Bacillus* не викликало небажаних побічних ефектів у жодного пролікованого пацієнта впродовж усього часу застосування.

Обговорення

Під час нашого дослідження було підтверджено високу клінічну ефективність пробіотичного засобу на основі бактерій роду *Bacillus* у пацієнтів з постінфекційним СПК. Постінфекційний СПК є достатньо поширеним захворюванням, що виявляється практично в кожного десятого пацієнта, який перехворів на гостру кишкову інфекцію. У випадку перенесеної кишкової форми COVID-19 частота цієї патології перевищує 30 %. Про ще вищі цифри повідомляють автори, які досліджували лонг-COVID-19 [14, 19]. Зрозуміло, що ймовірність розвитку постінфекційного СПК, а також тяжкість і вираженість його симптомів залежать від цілої низки чинників. Серед них — тяжкість і тривалість перебігу самої інфекції, вік і стать пацієнта, наявність супутньої патології, особливості психіки хворого тощо.

Водночас на сьогодні практично відсутні ефективні медикаментозні засоби для лікування таких пацієнтів. Через те, що специфічні лікувальні рекомендації для постінфекційного СПК не розроблені, його терапія проводиться аналогічно такій при різних субтипах класичного СПК [16].

Але більшість медикаментів, які рекомендуються міжнародними протоколами, мають виключно симптоматичний вплив і здатні лише тимчасово і певною мірою полегшувати окремі симптоми захворювання. При цьому їхня ефективність при постінфекційному СПК є навіть нижчою, ніж при СПК загалом [28–30]. Це обумовлено як потенційно більш глибоким впливом коронавірусів на кишечник і весь організм в цілому, так і застосуванням потужних протиінфекційних етіотропних засобів, які загалом застосовуються для лікування цієї патології. Варто відзначити, що цей фактор був наявний і в обстежених нами пацієнтів.

Більшість авторів зазначають, що лікування загальноприйнятими засобами і схемами не здатне суттєво прискорити одужання таких пацієнтів. А у випадку звичайної тактики спостереження і застосування симптоматичної терапії одужання відбувається доволі повільно, окремі симптоми залишаються впродовж одного року і довше. Застосування антидепресантів, психотерапії та гіпнотерапії в таких пацієнтів теж виявилось недостатньо ефективним [26].

Порушення кишкового мікробіому на сьогодні розглядають як один з провідних чинників, який може бути ключовим у патогенезі постінфекційного СПК. Саме тому різноманітні терапевтичні підходи, спрямовані на корекцію і модифікацію кишкової мікробіоти, активно досліджуються останнім часом. Серед можливих шляхів — застосування неабсорбованих кишкових антибіотиків, про- і пребіотиків, проведення трансплантації фекальної мікробіоти [28, 29].

Значні сподівання покладають саме на використання різноманітних пробіотичних засобів, які містять як ізольовані культури мікроорганізмів (лакто- і біфідобактерії, бацили, сахароміцети тощо), так і комбінації з продуктами їхньої життєдіяльності.

На даний час проводиться чимало клінічних досліджень із застосуванням пробіотиків як при СПК після перенесеного COVID-19, так і при постінфекційних СПК іншої етіології. Попередні результати цих досліджень достатньо обнадійливі [31, 32]. Проведене нами дослідження теж підтвердило високу клінічну ефективність пробіотичного засобу в лікуванні таких пацієнтів.

На сьогодні сформульовані базові вимоги до застосування пробіотичних засобів, при цьому треба відзначити, що досліджуваний нами пробіотик відповідає всім цим вимогам. Цей факт підтверджує також його добра переносимість при застосуванні і відсутність побічних ефектів у проведеному нами дослідженні.

Відкритим для дискусії і для подальших досліджень залишається питання індивідуального підбору пробіотичних препаратів, з урахуванням клінічного типу СПК, тяжкості його перебігу, результатів клінічного і мікробіологічного обстеження, збудника кишкової інфекції і особливостей її етіотропної терапії.

Висновки

1. Застосування пробіотичного засобу на основі бактерій роду *Bacillus* продемонструвало позитивні результати при лікуванні хворих на СПК після перенесеного COVID-19. При цьому відсоток часткових і повних респондерів на терапію був вірогідно вищим, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$).

2. Використання пробіотичного засобу на основі бактерій роду *Bacillus* сприяло вірогідно швидшому зникненню таких симптомів постінфекційного СПК, як абдомінальний біль, метеоризм, і нормалізувало моторику кишечника ($p < 0,05$ проти групи порівняння), а також різко зменшувало потребу в застосуванні засобів симптоматичної терапії ($p < 0,05$).

3. Призначення пробіотичного засобу на основі бактерій роду *Bacillus* супроводжувалося зниженням рівня фекального кальпротектину ($p < 0,05$) та ультразвукових проявів СПК.

4. Застосування пробіотичного засобу впродовж одного місяця було суттєво більш ефективним, ніж протягом 2 тижнів.

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

Інформація про фінансування. Наукова стаття є частиною науково-дослідної роботи кафедри клінічної імунології, алергології та загального догляду за хворими: № 0121U100066 «Удосконалення методів діагностики фіброзу печінки та лікування захворювань органів травлення різної етіології» — ініціативна НДР, строки виконання — 2021–2024 рр.

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

Наукова значимість. Наукова значимість роботи полягає у виявленні ефективності пробіотичного засобу на основі бактерій роду *Vacillus* при лікуванні хворих на СПК після перенесеної інфекції COVID-19. Стаття має важливе науково-практичне значення для лікарів загальної практики — сімейної медицини, інфекціоністів, гастроентерологів.

Список літератури

1. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160:99-114. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.014.
2. Gwee KA, Ghoshal UC, Chen M. Irritable bowel syndrome in Asia: pathogenesis, natural history, epidemiology, and management. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33:99-110. doi: 10.1111/jgh.13987.
3. Barbara G, Feinle-Bisset C, Ghoshal UC, et al. The intestinal microenvironment and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150:1305-1318. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.028.
4. Ghoshal UC. Marshall and Warren Lecture 2019: a paradigm shift in pathophysiological basis of irritable bowel syndrome and its implication on treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35:712-721. doi: 10.1111/jgh.15032.
5. Rusu F, Mocanu L, Dumitrașcu DL. Phenotypic features of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *Med Pharm Rep*. 2019;92(3):239-245. doi: 10.15386/MPR-1317.
6. Sinagra E, Pompei G, Tomasello G, Cappello F. Inflammation in irritable bowel syndrome: Myth or new treatment target? *World J Gastroenterol*. 2016;22(7):2242-55. doi: 10.3748/wjg.v22.i7.2242.
7. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150:1257-1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
8. Barbara G, Grover M, Bercik P, et al. Rome Foundation Working Team report on post-infection irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156:46-58. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.011.
9. Savarino E, Zingone F, Barberio B, Marasco G, 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.
10. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;152:1042-1054. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.039.
11. Ghoshal UC, Rahman MM. Post-infection irritable bowel syndrome in the tropical and subtropical regions: *Vibrio cholerae* is a new cause of this well-known condition. *Indian J Gastroenterol*. 2019;38:87-94. doi: 10.1007/s12664-019-00959-2.
12. Lupu VV, Ghiciuc CM, Stefanescu G, Mihai CM. Emerging role of the gut microbiome in post-infectious irritable bowel syndrome: A literature review. *World J Gastroenterol*. 2023;29(21):3241-3256. doi: 10.3748/wjg.v29.i21.3241.
13. Andrejczyn M, Wasyliewa N, Gospodarski I. Some aspects of epidemiology of HCV infections in Ukraine. *Przegląd epidemiologiczny*. 2005;59(2):499-501. PMID: 16190559.
14. Schmulson M, Ghoshal UC, Barbara G. Managing the inevitable surge of post-COVID-19 functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2021;116:4-7. doi: 10.14309/ajg.000000000001062.
15. Scialo F, Daniele A, Amato F. ACE2 The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. *Lung*. 2020;198(6):867-877. doi: 10.1007/s00408-020-00408-4.
16. Chan WW, Grover M. The COVID-19 Pandemic and Post-Infection Irritable Bowel Syndrome What Lies Ahead for Gastroenterologists. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022;20(10):2195-2197. doi: 10.1016/j.cgh.2022.05.044.
17. 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.
18. Kumar A, Arora A, Sharma P, et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of corona virus disease-19 and their relationship to severe clinical course: a systematic review and meta-analysis. *Indian J Gastroenterol*. 2020;39:268-284. doi: 10.1007/s12664-020-01058-3.
19. Ghoshal UC, Ghoshal U, Mathur A, et al. The spectrum of gastrointestinal symptoms in patients with coronavirus disease-19: predictors, relationship with disease severity, and outcome. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11:e00259. doi: 10.14309/ctg.0000000000000259.
20. Wong MC, Huang J, Lai C, Ng R, Chan FK, Chan PK. Detection of SARS-CoV-2 RNA in fecal specimens of patients with confirmed COVID-19: a meta-analysis. *J Infect*. 2020;81:e31-e38. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.012.
21. Fukudo S, Okumura T, Inamori M. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(3):193-217. doi: 10.1007/s00535-020-01746-z.
22. Napolitano M, Fasulo E, Ungaro F, Massimino L, Sinagra E, Danese S, Mandarino FV. Gut Dysbiosis in Irritable Bowel Syndrome: A Narrative Review on Correlation with Disease Subtypes and Novel Therapeutic Implications. *Microorganisms*. 2023;11(10):2369. doi: 10.3390/microorganisms11102369.
23. Huang KY, Wang FY, Lv M, Ma XX, Tang XD, Lv L. Irritable bowel syndrome: Epidemiology, overlap disorders, pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol*. 2023 Jul 14;29(26):4120-4135. doi: 10.3748/wjg.v29.i26.4120.
24. Shin A, Kashyap PC. Multi-omics for biomarker approaches in the diagnostic evaluation and management of abdominal pain and irritable bowel syndrome: what lies ahead. *Gut Microbes*. 2023;15(1):2195792. doi: 10.1080/19490976.2023.2195792.
25. Effenberger M, Grabherr F, Mayr L, et al. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. *Gut*. 2020;69:1543-1544. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321388.
26. Reza-Zaldívar EE, Hernández-Sapiéns MA, Minjarez B, et al. Infection mechanism of SARS-COV-2 and its implication on the nervous system. *Front Immunol*. 2021;11:621735. doi: 10.3389/fimmu.2020.621735.1522e5bc505e4017a8639701d8463bc8.
27. Ha S, Jin B, Clemmensen B, et al. Serotonin is elevated in COVID-19-associated diarrhoea. *Gut*. 2021;70:2015-2017. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323542.

28. Harris LA. Rifaximin for irritable bowel syndrome (IBS) in Gulf War veterans: losing the battle but winning the war? *Dig Dis Sci.* 2019;64:609-610. doi: 10.1007/s10620-019-05505-w.
29. Tuteja AK, Talley NJ, Stoddard GJ, Verne GN. Double-blind placebo-controlled study of rifaximin and lactulose hydrogen breath test in Gulf War veterans with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2019;64:838-845. doi: 10.1007/s10620-018-5344-5.
30. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of prednisolone in post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:77-84. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01640.x.
31. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 2021;70:698-706. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
32. Zuo T, Zhang F, Lui GC, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology.* 2020;159:944-955. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048.
33. Benjak Horvat I, Gobin I, Kresović A, Hauser G. How can probiotic improve irritable bowel syndrome symptoms? *World J Gastrointest Surg.* 2021;13(9):923-940. doi: 10.4240/wjgs.v13.i9.923.
34. Сафронова Л.А., Иляш В.М. Биосинтетическая активность бацилл, обуславливающая их пробиотический эффект. *Мікробіол. журн.* 2017. Т. 79. № 6. С. 120-136. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.89.17262.
35. Belizário J.E., Faintuch J. Microbiome and Gut Dysbiosis. *Exp Suppl.* 2018;109:459-476. doi: 10.1007/978-3-319-74932-7_13.
36. Chlebicz-Wójcik A, Śliżewska K. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics in the Irritable Bowel Syndrome Treatment: A Review. *Bio-molecules.* 2021;11(8):1154. doi: 10.3390/biom11081154.

Отримано/Received 04.04.2024

Рецензовано/Revised 15.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 24.04.2024 ■

Information about authors

Ihor Hospodarsky, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Higher Nursing Education, Patient Care and Clinical Immunology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: gospodar.igor@gmail.com; phone: +380 (67) 332-47-32; https://orcid.org/0000-0003-4993-1079

Leonid Hryshchuk, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Propaedeutics of Internal Medicine and Phthisiology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: gryshchuk@tdmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0002-2528-8843

Tetyana Boyko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine 3, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: boikotv@tdmu.edu.ua; https://orcid.org/0009-0000-8888-8216

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 scientific article is part of the research work of the Department of Clinical Immunology, Allergology and General Patient Care: No. 0121U100066 "Improving methods of diagnosing liver fibrosis and treating diseases of the digestive organs of various etiologies" — initiative scientific research work, implementation period — 2021–2024.

Authors' contribution. I.Ya. Hospodarsky — research concept and design; collection and processing of materials, analysis of received data, text writing; text editing; L.A. Hryshchuk, T.V. Boyko — collection and processing of materials, analysis of received data, writing of the text.

Scientific significance. The scientific significance of the work is in detecting the effectiveness of a probiotic based bacteria of the genus *Bacillus* in the treatment of patients with IBS after transferred infection of COVID-19. The article has important scientific and practical significance for general practitioners — family medicine doctors, infectious disease specialists, and immunologists.

I.Ya. Hospodarsky, L.A. Hryshchuk, T.V. Boyko
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

The possibility of *Bacillus* probiotic use in patients with post-infectious irritable bowel syndrome after COVID-19 infection

Abstract. Background. In Ukraine, one of the most rapidly growing problems of family medicine and gastroenterology is irritable bowel syndrome (IBS). The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and the beginning of a large-scale military invasion of Ukraine contributed to this. Aim: to optimize the treatment of patients with post-infectious irritable bowel syndrome after COVID-19 infection with the use of *Bacillus* probiotics in the comprehensive treatment. **Materials and methods.** A simple randomized clinical trial was conducted to study the effectiveness and safety of a 5-strain *Bacillus* probiotic in patients with post-COVID IBS. A total of 42 patients (26 women and 16 men) aged 26 to 48 years (average of 32 ± 11) years) were examined. The diagnosis of post-infectious IBS was established according to the Rome IV criteria. The severity was assessed using the IBS Symptom Severity Scale. All patients underwent a comprehensive laboratory and instrumental examination, which included general clinical and biochemical blood tests (liver tests, serological tests for infectious markers), stool tests for calprotectin, worm eggs, parasites, and abdominal ultrasonography. **Results.** In the dynamics of observation, a certain decrease was noted in the severity of clinical symptoms in both groups. But at the same time, after 2 weeks of treatment, there was a tendency to a faster decrease in the severity of symptoms such as abdominal pain, intestinal motility disorders, and flatulence in patients who received the probiotic, although this trend was significant only for

flatulence ($p < 0.05$), but not for abdominal pain and intestinal motility ($p > 0.05$). After 4 weeks of treatment, significantly better indicators regarding the severity of all studied symptoms were found in the group of patients receiving the probiotic ($p < 0.05$). This difference persisted even 1 month after the end of treatment. Characteristically, during the first two weeks of observation, the number of days per week during which patients did not need to take antispasmodics and/or regulators of intestinal motility significantly decreased in the second group (3.1 ± 0.4 vs 6.7 ± 0.9 in the comparison group, $p < 0.05$). This difference was even more pronounced after 4 weeks of treatment. It is extremely important that the patients who received the probiotic practically did not need to take symptomatic therapy to eliminate the manifestations of abdominal pain and intestinal motility disorders. The indicated changes and trends persisted one month after the end of treatment. **Conclusions.** The use of *Bacillus* probiotic has shown positive results in the treatment of patients with IBS after COVID-19 infection. Its administration contributed to a significantly faster disappearance of the symptoms of post-infectious IBS, such as abdominal pain, flatulence, normalized intestinal motility ($p < 0.05$ compared to the control group), and also dramatically reduced the need for symptomatic therapy ($p < 0.05$).

Keywords: irritable bowel syndrome; post-infectious irritable bowel syndrome; COVID-19; probiotics; *Bacillus*

УДК 616.34-002-073.432.19

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.606>

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

Клініко-діагностичне значення трансректального ультразвукового дослідження в оцінці тяжкості виразкового коліту

Резюме. Актуальність. Вирішальну роль у діагностиці запальних захворювань кишечника (ЗЗК) відіграють ендоскопічні й гістологічні дослідження, які дозволяють підтвердити діагноз, визначити ступінь активності запального процесу, протяжність ураження кишечника і виконувати контроль перебігу ЗЗК та ефективності терапії. Проте колоноскопія не дозволяє оцінити стан усіх шарів кишечника. Краще за все з цим справляються такі сучасні неінвазивні дослідження, як ультразвукова діагностика (УЗД), комп'ютерна й магнітно-резонансна томографія. За їх допомогою можна оцінити стан стінки кишки й отримати зображення кишки в поперечному перерізі, оцінити позакишкові структури (лімфовузли, судини, жирову клітковину). Можна сказати, що ендоскопія та УЗД шукають той самий тип інформації, але дивляться на різні речі. Поглиблення знань щодо ролі УЗД дистальних відділів ободової кишки при виразковому коліті (ВК) буде сприяти поліпшенню діагностики, розробці методів визначення активності ВК, контролю терапії, що дозволить оптимізувати вибір адекватних лікувальних заходів. **Мета:** удосконалити діагностику виразкового коліту на підставі вивчення ультрасонографічних параметрів прямої кишки. **Матеріали та методи.** Трансректальне УЗД (ТРУЗД) проводилось на ультразвуковому сканері експертного класу SonoScape S60 з використанням низькочастотного конвексного датчика 3,5 МГц і ректовагінального конвексного датчика 6 МГц. Для огляду використовувались трансперинеальний і трансректальний доступи. **Результати.** Товщина стінки і товщина підслизового шару вірогідно відрізнялися у хворих із середнім і тяжким ступенем ВК. Аналізуючи показники ТРУЗД залежно від ендоскопічної активності ВК, вірогідних відмінностей за товщиною стінки ми не виявили. Але визначена тенденція до збільшення товщини слизового шару і коефіцієнта деформації (КД) з підвищенням ендоскопічної активності. У більшості пацієнтів визначалось підвищення ступеня щільності кровотоку, яке залежало від тяжкості захворювання. При проведенні регресійного аналізу встановлено зв'язок товщини кишкової стінки ($r = 0,44$; $p = 0,0121$) і товщини підслизового шару ($r = 0,86$; $p = 0,006$) з індексом Мейо. Встановлено кореляційний зв'язок товщини стінки товстої кишки з частотою випорожнень ($r = 0,37$; $p = 0,018$), лейкоцитозом ($r = 0,38$; $p = 0,016$) і швидкістю осідання еритроцитів ($r = 0,35$; $p = 0,027$). Щільність кровотоку кишкової стінки позитивно корелювала з наявністю набряку ($r = 0,32$; $p = 0,045$), наявністю судинного рисунка ($r = 0,42$; $p = 0,008$), наявністю ерозій ($r = 0,4$; $p = 0,011$) і кровоточивістю слизової оболонки ($r = 0,50$; $p = 0,001$). Коефіцієнт деформації позитивно корелював з наявністю метеоризму ($r = 0,35$; $p = 0,048$). **Висновки.** Ендоскопічне дослідження в пацієнтів із ВК слід доповнювати ТРУЗД. Встановлено кореляційний зв'язок товщини кишкової стінки і товщини підслизового шару в пацієнтів із ВК з індексом Мейо. Визначена тенденція до збільшення товщини слизового шару і КД з підвищенням ендоскопічної активності. Встановлені взаємозв'язки між ендоскопічними й ультразвуковими показниками можуть бути використані для визначення активності захворювання.

Ключові слова: трансректальне ультразвукове дослідження; виразковий коліт; ступінь тяжкості; еластометрія кишкової стінки; доплерсканування стінки прямої кишки

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

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

Для кореспонденції: Стойкевич Марина Валеріївна, кандидат медичних наук, завідувач наукового відділу захворювань кишечника, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: stoykevich.marina@gmail.com; тел.: +380 (98) 502-31-78

For correspondence: Maryna Stoykevych, PhD in Medicine, Head of the Scientific Department of Intestinal Diseases, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: stoykevich.marina@gmail.com; phone: +380 (98) 502-31-78

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

Вступ

На рубежі XXI століття запальні захворювання кишечника (ЗЗК) стали глобальною проблемою із збільшенням рівня захворюваності в нових індустріальних країнах. Хоча захворюваність у західних країнах стабілізується, тягар хвороби залишається значним. Ці дані підкреслюють необхідність профілактики ЗЗК та інновацій у системах охорони здоров'я для лікування цієї складної патології [1–3].

Існує два основних типи ЗЗК — хвороба Крона (ХК) і виразковий коліт (ВК). У деяких випадках, особливо коли поширення захворювання обмежене товстою кишкою, або в разі гострого тяжкого панколіту розпізнати специфічний підтип ЗЗК дуже складно, але це важливо для прийняття терапевтичних рішень і виявлення ускладнень, які потребують лікування. Останніми роками було запропоновано краще описати континуум ЗЗК шляхом більш точного розподілу в класифікації. При цьому особлива увага приділяється хворим на ХК з ізольованою локалізацією захворювання в товстій кишці (ТК), а також пацієнтам, класифікувати яких неможливо. Щодо останньої групи пацієнтів встановлено термін «ЗЗК некласифіковане». У різних когортах частка пацієнтів з некласифікованими ЗЗК становить 6–13 % [4, 5].

Вирішальну роль у діагностиці ЗЗК відіграють ендоскопічні й гістологічні дослідження, які дозволяють підтвердити або виключити діагноз ВК і ХК, визначити ступінь активності запального процесу й протяжність ураження кишечника. Також за допомогою цих методів є можливість контролювати перебіг ЗЗК і ефективність призначеної терапії. Проте зберігаються обмеження щодо проведення ендоскопії: так, у випадках гострого тяжкого ВК слід уникати проведення колоноскопії (як і іригографії) через високий ризик розвитку гострої токсичної дилатації товстої кишки, перфорації, кровотечі.

При ендоскопічній оцінці кишечник досліджується за допомогою інструмента, який знаходиться в просвіті кишечника, але цей інструмент не може бачити крізь кишечник. Ультразвук забезпечує трансмуральну оцінку кишечника. Не вимагаючи контрастної речовини або опромінення, ультразвук дозволяє візуалізувати всю стінку кишечника від поверхні слизової оболонки до серозної оболонки [6, 7]. Він дозволяє виміряти товщину стінки кишечника як найбільш чутливу ознаку запальної активності. Ультразвукове дослідження (УЗД) можна підсилити, додавши кольорову доплерівську візуалізацію, щоб дослідити ступінь васкуляризації кишечника як відображення вираженості запалення. Важливо відзначити, що УЗД також дозволяє визначити стан періентеральних тканин, таких як м'які тканини, що оточують кишечник. Отже, ендоскопія та УЗД шукають один тип інформації, але дивляться на ті самі речі з різних боків [8–10].

На жаль, УЗД кишечника не дуже широко використовується в практиці через новизну методики. У даний час для запровадження УЗД кишечника бракує чітко визначених стандартів, є багато питань щодо того, яких компетенцій слід очікувати від практикуючого лікаря ультразвукової діагностики. У жовтні 2014 року Єв-

ропейська федерація товариств ультразвуку в медицині й біології (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, EFSUMB) сформувала робочу групу з УЗД шлунково-кишкового тракту для активного впровадження даної методики в практичну діяльність і розробки клінічних рекомендацій і керівництв. У результаті роботи цієї групи розроблено документ, що висвітлює технічні особливості виконання дослідження й ультразвукові знаки нормальної анатомічної будови кишечника. Згодом, у 2017 р., були видані рекомендації стосовно виконання УЗД шлунково-кишкового тракту саме при ЗЗК [11].

УЗД є чудовим тестом на ЗЗК, який є дуже точним для спостереження за активністю захворювання і надає виняткову інформацію як про стан кишечника, так і про наявність будь-яких ускладнень. Треба зауважити, що магнітно-резонансна томографія або комп'ютерна томографія дуже рідко дають результати, що сильно відрізняються від даних УЗД. Крім того, УЗД не завдає шкоди пацієнтам і легко переноситься. Фактично пацієнти можуть проходити УЗД стільки разів, скільки необхідно, без будь-яких побоювань [12, 13].

Можливості УЗД спонукають вчених до розробки нових рішень у діагностиці патології кишечника. Дослідження F.M. Castro-Poças et al., опубліковане у 2015 році, становить реальний інтерес, оскільки дає важливу інформацію про характеристики стінки товстої кишки [14]. Автори визначають морфологію на основі оцінки шарів стінки товстої кишки за допомогою ендоскопічного УЗД (ЕУЗД) у різних місцях і з використанням різних типів зондів і мінізондів. Використовуючи більш високу частоту в зондах, автори змогли ідентифікувати більше шарів, але в цілому вони змогли визначити й охарактеризувати стінку товстої кишки. Однією із сильних сторін цього дослідження є те, що автори спробували стандартизувати визначення й опис стінки товстої кишки, оскільки вони порівняли свої висновки з іншими даними, опублікованими в літературі, щоб уникнути подальшої систематичної помилки. Ця повна характеристика кишкової стінки становить величезний інтерес. На основі цих даних ми можемо відкрити двері ЕУЗД для оцінки запальних захворювань товстої кишки, намагаючись виявити можливості цієї методики в певних клінічних умовах [15, 16].

Оскільки проблема ЗЗК є однією з найбільш актуальних, вчені у своїх дослідженнях намагалися оцінити корисність ЕУЗД у діагностиці ЗЗК [17–19]. ЕУЗД може оцінити будову кишкової стінки, визначити відмінності в ураженні стінки товстої кишки при обох захворюваннях. Зокрема, ЕУЗД може допомогти диференціювати ВК і ХК. ЕУЗД може мати важливе значення для оцінки параректальних ускладнень у контексті ХК [12, 20, 21]. Більше того, при ускладнених випадках ХК виконання ЕУЗД товстої кишки дозволить отримати відповідну інформацію про наявність нориць, оцінити наявність абсцесу або охарактеризувати стеноз, який може бути пов'язаний із захворюванням [22].

Amr M. Elrabat et al. (2019) повідомили, що загальна товщина шарів стінки прямої кишки на відстані 10 см від ануса значно корелювала з гістологічною активністю

ВК [23]. O. Watanabe, T. Ando, E.M. El-Omar et al. (2011) повідомили про значну кореляцію між гістологічною класифікацією, визначеною за шкалою Райлі, і товщиною слизової оболонки прямої кишки, визначеною за допомогою ЕУЗД, що, у свою чергу, дозволяє припустити, що товщина слизової оболонки прямої кишки може відображати інтенсивність гістологічного запалення [24]. Цей факт може бути ефективним механізмом прогнозування відповіді на терапію ВК [25].

З цієї метою було б доцільно розробити нові методики сонографічного обстеження пацієнтів, які б розширили діагностичні можливості існуючих методів дослідження стану товстої кишки у хворих на ЗЗК. Такою методикою візуалізації дистальних відділів сигмоподібної та прямої кишок, а також навколишніх органів можна вважати ультразвукове дослідження, що проводять шляхом уведення ультразвукового ректального датчика.

Трансректальне ультразвукове дослідження (ТРУЗД) — це мінімально інвазивна процедура, що дозволяє оцінити як кишкові, так і позакишкові прояви захворювання. Використання високочастотних звукових хвиль дає можливість отримувати докладні зображення слизової оболонки та стінок кишечника і прилеглих утворень, таких як лімфатичні вузли, параколітична клітковина. У цьому контексті ТРУЗД переважно використовується для визначення стадії раку прямої кишки або анальної ділянки, а також для оцінки цілісності анальних сфінктерів або навіть для оцінки нориць, які можуть утворитися в цьому місці. Також дослідження може давати важливу інформацію про стан судин, розташованих у підслизовій оболонці.

ТРУЗД з еластографією та розрахунком коефіцієнта деформації (КД) дає можливість оцінити жорсткість ректальної та периректальної тканини, що може допомогти диференціювати ХК і ВК.

УЗД ректосигмоїдного відділу ободової кишки з трансректальним доступом у хворих на ЗЗК — якісно новий етап у вдосконаленні ультразвукових методик, що сприяють підвищенню ефективності діагностики. Дана методика забезпечує отримання об'єктивної діагностичної інформації про ранні структурні зміни й функціональні порушення зазначених відділів товстої кишки. Поглиблення знань щодо ролі сонографічного дослідження дистальних відділів ободової кишки при ЗЗК буде сприяти поліпшенню діагностики, розробці методів визначення активності ЗЗК, контролю терапії, що дозволить оптимізувати вибір адекватних лікувальних заходів, підвищити якість життя пацієнтів.

Однак, оскільки кількість публікацій із цієї теми невелика, попередні обнадійливі результати мають бути підтверджені в більших і ретельніших дослідженнях, щоб показати перевагу цих нових методів порівняно з доступними інструментами оцінки активності захворювання. Тому цікавим аспектом є визначення особливостей змін стінки прямої кишки у пацієнтів із ВК залежно від активності захворювання за допомогою ТРУЗД.

Мета роботи: удосконалити діагностику виразкового коліту на підставі вивчення ультрасонографічних параметрів прямої кишки.

Матеріали та методи

Обстежено 32 пацієнтів з ВК, середній вік ($43,2 \pm 4,4$) року. Діагноз встановлено на підставі проведеного ендоскопічного і морфологічного досліджень.

Пацієнти розподілені на групи залежно від тяжкості перебігу захворювання, визначеної за Mayo Scoring System (індекс Мейо): ВК середнього ступеня — 24 пацієнти, ВК тяжкого ступеня — 8 пацієнтів.

Дослідження проводилося на ультразвуковому сканері експертного класу SonoScape S60 з використанням низькочастотного конвексного датчика 3,5 МГц і ректовагінального конвексного датчика 6 МГц (кут огляду 200° , апертура R10 мм). Для огляду використовувались трансперинеальний і трансректальний доступи.

Виконується огляд параректальної ділянки конвексним датчиком із застосуванням трансперинеального доступу з метою виявлення патологічних утворень (нориць, абсцесів). Ректальний датчик вводять на глибину 10–15 см і оцінюють товщину стінки й стратифікацію на шари. Окремо оцінювались товщина і структура кожного шару.

На глибині 5–8 см від ануса виконується компресійна еластографія. Для цього обирається найбільш оптимальне акустичне відображення, де чітко візуалізуються стінка кишки (А — зона інтересу) і прилегла параректальна клітковина (В — референтна зона). У режимі компресійної еластографії акустичне відображення стає дуплексним, одне його вікно фіксує звичайний В-режим, друге — має вигляд кольорової карти, яка, зважаючи на різницю щільності тканин, кодується в двовимірному зображенні як набір кольорових патернів (синьо-зелені — більш щільні тканини, жовто-червоні — більш м'які). Коефіцієнт деформації обчислюється автоматично як відношення щільності референтної зони до зони інтересу (В/А). Виконуються 3 заміри на різних ділянках і обчислюється середнє значення.

Щільність кровотоку в кишковій стінці оцінюється в режимі доплерсканування шляхом підрахунку кольорового доплерівського сигналу (КДС) на 1 cm^2 (ступінь 0 — відсутність судин; ступінь 1, або легкий потік — менше за 2 сигнали/см²; ступінь 2, або помірний потік — від 3 до 5 сигналів/см²; ступінь 3, або виражений потік — понад 5 сигналів/см²).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програмного пакета Statistica 10. Кількісні показники при нормальному розподілі даних наведені у вигляді $M \pm SD$, де M — середнє арифметичне значення, SD — стандартне відхилення; у разі, якщо показники не відповідали нормальному розподілу, вони були подані у вигляді Me (Q25; Q75), де Me — медіана, Q25 — нижній квартиль, Q75 — верхній квартиль. Перевірку на нормальність проводили за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. Оцінку вірогідності різниці між двома непов'язаними вибірками здійснювали за допомогою t-критерію Стьюдента або U-критерію Манна — Уїтні. Для оцінки зв'язків між показниками застосовували кореляційний і регресійний аналіз із визначенням коефіцієнта кореляції Спірмена (r), рівня його статистичної значущості (p) і рівняння регресії. Критичний рівень значущості прийнято за 0,05.

Результати дослідження

Виявлено, що потовщення стінки прямої кишки > 5 мм притаманне 100 % хворих. Аналіз отриманих даних виявив, що товщина стінки прямої кишки і підслизового шару залежала від тяжкості ВК. Так, у хворих із середнім і тяжким ступенем ВК товщина стінки (6,7 (5,4; 7,72) мм проти 8,9 (7,88; 9,27) мм, $p = 0,002$) і товщина підслизового шару (3,66 (2,3; 5,6) мм проти 5,67 (5; 6,27) мм, $p = 0,015$) вірогідно відрізнялися. Це можна пояснити тим, що з посиленням тяжкості ВК збільшується набряк стінки кишки, що відбувається переважно за рахунок інфільтрації підслизового шару. Результати вимірювання товщини стінки та її шарів подані в табл. 1.

Під час дослідження ми провели аналіз показників ТРУЗД залежно від ендоскопічної активності ВК (рис. 1). Вірогідних відмінностей за товщиною кишкової

вої стінки ми не виявили. Але визначена тенденція до збільшення товщини слизового шару і КД з підвищенням ендоскопічної активності: так, товщина слизового шару у хворих з вираженою та мінімальною активністю відрізнялась у 1,4 раза, а КД — у 2. Потрібна більша кількість пацієнтів для встановлення цих зав'язків.

Дослідження кровотоку на рівні підслизової оболонки за допомогою доплерівської ультрасонографії є ще одним цінним параметром для діагностики активності ВК (рис. 2). Під час дослідження нами була оцінена щільність кровотоку в стінці ТК за допомогою доплерсканування.

Ступінь щільності кровотоку в пацієнтів мала відмінності залежно від тяжкості хвороби. У пацієнтів з тяжким ВК переважав третій ступінь щільності кровотоку в стінці прямої кишки (87,5 %), при перебігу

Таблиця 1 — Показники товщини кишкової стінки та її шарів за результатами ТРУЗД, Ме (Q1; Q3)

Показник	ВК середнього ступеня (n = 24)	ВК тяжкого ступеня (n = 8)
Товщина стінки, мм	6,7* (5,4; 7,72)	8,9 (7,88; 9,27)
Слизовий шар, мм	2,5 (2; 3)	3,0 (2,5;3)
Підслизовий шар, мм	3,66** (2,3; 5,6)	5,67 (5; 6,27)
М'язовий шар, мм	1,0 (1; 1)	1,0 (1; 1,23)
КД	1,48 (0,95; 1,71)	1,8 (1,45; 1,94)

Примітки: * — $p < 0,002$ — вірогідність розходження з ВК тяжкого ступеня; ** — $p < 0,05$ — вірогідність розходження з ВК тяжкого ступеня.

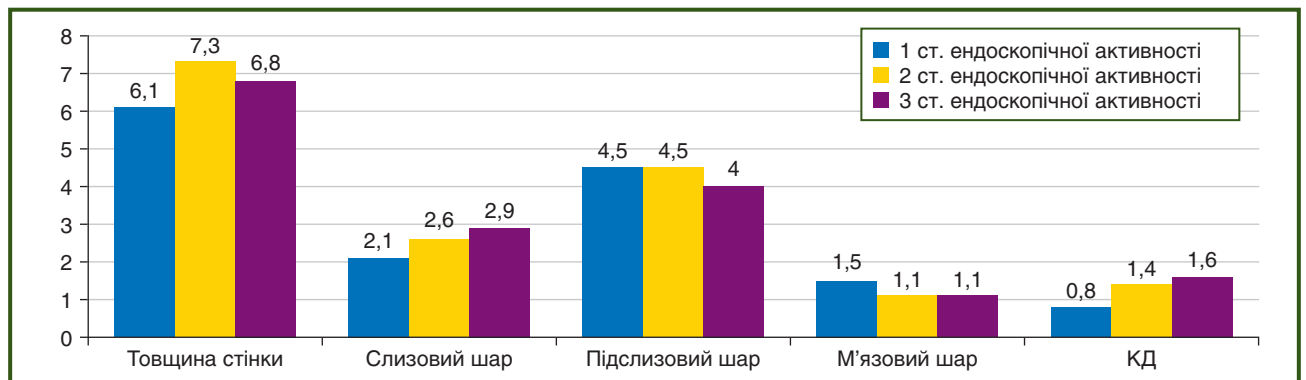


Рисунок 1 — Ультразвукові ознаки залежно від ендоскопічної активності ВК

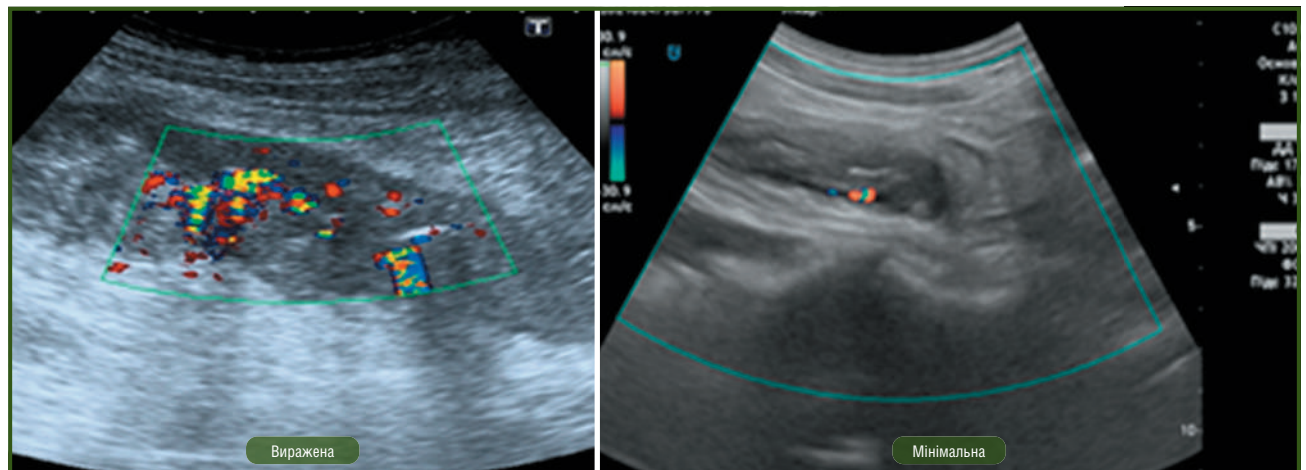


Рисунок 2 — Щільність кровотоку в стінці ТК, визначена за допомогою доплерсканування

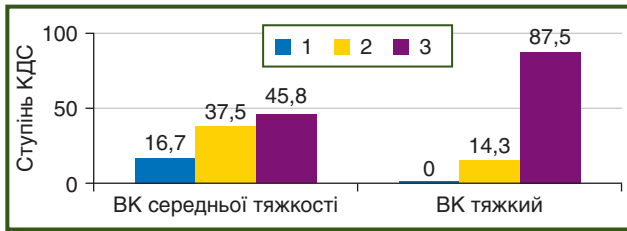


Рисунок 3 — Ступінь щільності кровотоку у хворих на ВК

середнього ступеня тяжкості цей показник був нижче в 1,9 раза (рис. 3). На відміну від середнього ступеня тяжкості в пацієнтів з тяжким ВК не визначався 1 ступінь щільності кишкового кровотоку.

При проведенні регресійного аналізу встановлено зв'язок товщини кишкової стінки ($r = 0,44$; $p = 0,0121$) і товщини підслизового шару ($r = 0,86$; $p = 0,006$) з індексом Мейо в пацієнтів з ВК (рис. 4, 5).

За результатами кореляційного аналізу встановлено позитивний кореляційний зв'язок товщини стінки товстої кишки з частотою випорожнень ($r = 0,37$; $p = 0,018$), лейкоцитозом ($r = 0,38$; $p = 0,016$) і швидкістю осідання еритроцитів ($r = 0,35$; $p = 0,027$). Щільність кровотоку кишкової стінки позитивно корелювала з наявністю набряку ($r = 0,32$; $p = 0,045$), вираженістю судинного рисунка ($r = 0,42$; $p = 0,008$), наявністю ерозій ($r = 0,4$; $p = 0,011$) і кровоточивістю слизової ($r = 0,50$; $p = 0,001$).

У пацієнтів з ВК коефіцієнт деформації позитивно корелював з наявністю метеоризму ($r = 0,35$; $p = 0,048$), тобто розтягнута газами стінка кишки стає більш щільною, тоді як порушення структури й цілісності стінки робить її м'якою.

Отже, отримані дані свідчать про можливість використання ТРУЗД як додаткового малоінвазивного діагностичного методу, що дозволяє проводити оцінку активності й ефективності лікування ВК.

Обговорення

Проведене нами дослідження розширює можливості діагностики ВК щодо поширеності патологічних змін, уточнення стадії захворювання. Оцінка активності ВК в основному ґрунтується на клінічних або ендоскопічних оцінках тяжкості захворювання. Проте ТРУЗД може принести справжню користь у визначенні активності запалення й моніторингу ефективності лікування.

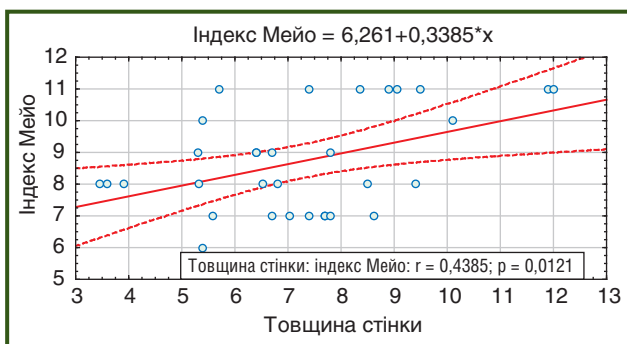


Рисунок 4 — Зв'язок між товщиною кишкової стінки та індексом Мейо

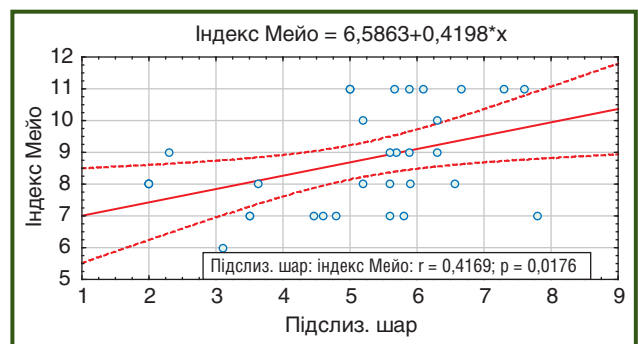


Рисунок 5 — Зв'язок між товщиною підслизового шару та індексом Мейо

На даний час основне використання ТРУЗД у пацієнтів із ЗЗК більшою мірою використовується для оцінки періанальної ХК. Проте багато досліджень підтверджують великий потенціал застосування ТРУЗД для діагностики й моніторингу ВК [26].

У роботі P. Gast et al. показано, що товщина кишкової стінки може бути використана для диференціації активного і неактивного захворювання [27]. У своєму дослідженні Rasmussen і Riis виявили, що збільшення товщини стінки прямої кишки прямо пропорційне клінічній, ендоскопічній і гістологічній тяжкості ВК [28].

У спробі встановити роль ТРУЗД в оцінці тяжкості ВК Dağlı et al. запропонували серію граничних значень загальної товщини кишкової стінки й товщини слизової та підслизової оболонки, щоб забезпечити диференціацію пацієнтів у стадії ремісії від пацієнтів з активним захворюванням [29]. У своєму дослідженні Rana et al. повідомили про значну кореляцію між загальною товщиною стінки, товщиною слизової та підслизової оболонки та клінічними й ендоскопічними показниками тяжкості ВК [30].

E. Cho et al. відзначили, що в пацієнтів з активним ВК гіпоехогенні зміни кишкової стінки стосуються переважно слизової та підслизової оболонки. Пов'язані з потовщенням кишкової стінки, ці гіпоехогенні зміни мають тенденцію поширюватися на глибші шари, що супроводжується підсиленням тяжкості ВК. Автори припускають, що пацієнти зі змінами, що вказують на задіяність стінки кишки глибше підслизового шару, потребують ретельного моніторингу, оскільки більшість з таких пацієнтів потребували хірургічного втручання [31, 32].

Tsuga, Yan et al. розробили шкалу ендоскопічного ультразвукового дослідження (ЕУЗД) для оцінки тяжкості ВК за кількома параметрами: товщиною кишкової стінки, глибиною запального процесу і гіперемією, що визначається васкуляризацією кишкової стінки під час доплерографічного дослідження [33].

Нещодавні дослідження продемонстрували значну позитивну кореляцію між показниками ЕУЗД і клінічними (Truelove and Witts, Mayo) й ендоскопічними (UC Endoscopic Index of Severity — UCEIS) балами тяжкості, яка свідчить про те, що його також можна використовувати для моніторингу відповіді на лікування [34, 35]. Інші автори припускають, що ЕУЗД може допомог-

ти передбачити реакцію пацієнтів з активним ВК на медикаментозне лікування і визначити пацієнтів, які потребуватимуть хірургічного втручання (переважно у випадках, коли ЕУЗД виявляє запальний процес із залученням власне м'язового шару або більш глибоких шарів) [36].

Однак для досягнення консенсусу щодо цих результатів необхідні подальші дослідження.

У нашій роботі отримані аналогічні результати, які вказують на залежність товщини стінки прямої кишки від активності ВК: так, потовщення стінки прямої кишки > 5 мм притаманне 100 % хворих на виразковий коліт у фазі загострення, а загальна товщина стінки прямої кишки та товщина підслизового шару залежали від ступеня тяжкості.

Дослідження артеріального або венозного кровотоку на рівні підслизової оболонки за допомогою доплерівської ультрасонографії є ще одним цінним параметром для діагностики, який разом з потовщенням підслизової оболонки показав найвищу специфічність і чутливість порівняно з іншими параметрами для диференціації активного ВК від ВК у стадії ремісії. У дослідженні М.А. Castellano et al. спостерігали сильну кореляцію між високими рівнями фекального кальпротектину і кровотоком у кишковій стінці щодо запальної активності в педіатричних пацієнтів із ЗЗК [37].

У своєму дослідженні ми разом з вимірюванням товщини шарів кишкової стінки провели оцінку кишкового кровотоку і з'ясували, що ступінь щільності кровотоку у хворих на ВК залежав від тяжкості захворювання за індексом Мейо.

Еластографія кишкової стінки потенційно може відігравати важливу роль у моніторингу і виборі тактики лікування пацієнтів з ВК, оскільки це неінвазивний і недорогий метод діагностики в режимі реального часу. Це може допомогти діагностувати різні фіброзні й запальні структури стінки кишечника і таким чином допомогти клініцистам вибрати найкращу форму лікування. У диференціальній діагностиці ВК і ХК великий потенціал має еластометрія. Так, у дослідженні Rustemovic et al., які використовували трансректальну ендоскопічну ультразвукову еластографію, виявлено значно вищий коефіцієнт деформації в стінці прямої кишки й прилеглій тканині в пацієнтів з активною ХК порівняно з активним ВК [38].

У своєму дослідженні ми встановили тенденцію до збільшення КД з підвищенням ендоскопічної активності: так, КД у хворих з вираженою і мінімальною активністю відрізнявся в 2 рази. Через невелику кількість досліджень надійно оцінити корисність ультразвукової еластографії важко. Ми вважаємо, що необхідні подальші дослідження, щоб чітко оцінити, чи може поєднання УЗД з еластографією поліпшити оцінку ВК.

Отже, на даний час у світі триває накопичення досвіду використання ТРУЗД у пацієнтів із ЗЗК. Дослідження, проведені останнім часом, підтверджують великий потенціал застосування ТРУЗД у цій групі пацієнтів. Тому все більше досліджень зосереджується на цьому напрямі, маючи на меті вдосконалити роль ТРУЗД у

діагностиці й моніторингу лікування пацієнтів із ВК. Застосування ТРУЗД, як простого й безпечного методу дослідження, наряду з колоноскопією може дати лікарям більше інформації для прийняття рішень стосовно лікування пацієнтів із ЗЗК. Однак кількість публікацій з цієї теми невелика, і їх результати повинні бути підтвержені в більших і ретельніших дослідженнях.

Висновки

1. Ендоскопічне дослідження в пацієнтів з ВК слід доповнювати ТРУЗД, що буде сприяти підвищенню ефективності діагностики, визначенню активності ВК, контролю терапії та дозволить оптимізувати вибір адекватних лікувальних заходів.

2. Встановлено кореляційний зв'язок між товщиною кишкової стінки і товщиною підслизового шару в пацієнтів з ВК та індексом Мейо, що може бути використано для визначення активності захворювання. Визначена тенденція до збільшення товщини слизового шару і КД з підвищенням ендоскопічної активності, що потребує подальших досліджень на більшій кількості пацієнтів.

3. Встановлені взаємозв'язки між ендоскопічними й ультразвуковими показниками: так, щільність кровотоку кишкової стінки за даними доплерографії позитивно корелювала з наявністю набряку і кровоточивістю слизової оболонки, вираженістю судинного рисунка й наявністю ерозій.

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

Інформація про фінансування. Це дослідження не має окремого додаткового фінансування.

Внесок авторів. Стойкевич М.В. — дизайн і концепція дослідження, написання статті; Тітова М.В. — проведення ТРУЗД, аналіз отриманих даних; Тарасова Т.С. — відбір пацієнтів, аналіз даних, оформлення статті; Петішко О.П. — статистична обробка матеріалу, редагування статті.

Список літератури

1. Ng SC, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448.
2. Ye Y, et al. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8:22529-22542.
3. Windsor JW, Kaplan GG. Evolving Epidemiology of IBD. *Current Gastroenterology Reports*. 2019;21(8):40. <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0705-6>.
4. Guan QA. Comprehensive Review and Update on Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Immunology Research*. 2019;2019:7247238. doi: 10.1155/2019/7247238.
5. Li S, Zhang F, Zhang Q. Pathological features-based targeted delivery strategies in IBD therapy: A mini review. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*. 2022;151:113079. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113079>.

6. Dolinger MT, et al. Current and Novel Uses of Intestinal Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2023;19(8):447-457. PMID: 37772159; PMCID: PMC10524432.
7. Fábíán A, Bor R, Szepes Z. The use of ultrasound in colonic and perianal diseases. *Curr Opin Gastroenterol*. 2023;39(1):50-56. doi: 10.1097/MOG.0000000000000891.
8. Babil AS, et al. Ultrasonographic evaluation of bowel wall thickness and intramural blood flow in ulcerative colitis. *Gastroenterol*. 2012;370495. doi:10.5402/2012/370495.
9. Allocca M, et al. Point of Care Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(1):143-151. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijaa151. PMID: 32674146.
10. Wang L, et al. Utilization of Ultrasonic Image Characteristics Combined with Endoscopic Detection on the Basis of Artificial Intelligence Algorithm in Diagnosis of Early Upper Gastrointestinal Cancer. *J Healthc Eng*. 2021;2773022:1-5. doi: 10.1155/2021/2773022.
11. Wang G, et al. EFSUMB Recommendations and Clinical Guidelines for Intestinal Ultrasound (GIUS) in Inflammatory Bowel Diseases. *EFSUMB-Empfehlungen und klinische Leitlinien für den gastrointestinalen Ultraschall (GIUS) chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED)*. *Ultraschall Med*. 2018;39(3):304-317. doi: 10.1055/s-0043-125329.
12. Allocca M, et al. Accuracy of Humanitas Ultrasound Criteria in Assessing Disease Activity and Severity in Ulcerative Colitis: A Prospective Study. *J Crohns Colitis*. 2018;12(12):1385-1391. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijy107.
13. Bryant RV, et al. Gastrointestinal ultrasound in inflammatory bowel disease: an underused resource with potential paradigm-changing application. *Gut*. 2018;67(5):973-85.
14. Iglesias-García J, Domínguez-Muñoz JE. A new open door for endoscopic ultrasound (EUS); the colon. *The Spanish Journal of Gastroenterology*. 2015;8:467-468. DOI: 10.17235/reed.2015.3927/2015.
15. Allocca M, et al. Point-of-Care Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2021 Jan 13;15(1):143-151. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijaa151.
16. Martínez Pérez MJ, Blanc García E, Merino Bonilla JA. Bowel ultrasound: examination techniques and normal and pathologic patterns. *Ecografía intestinal: técnicas de examen, patrones normales y patológicos*. *Radiología (Engl Ed)*. 2020;62(6):517-527. doi:10.1016/j.rx.2020.09.004.
17. Allocca M, et al. Milan ultrasound criteria are accurate in assessing disease activity in ulcerative colitis: external validation. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(4):438-442. doi: 10.1177/2050640620980203.
18. Allocca M, et al. Predictive value of Milan ultrasound criteria in ulcerative colitis: A prospective observational cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2022;10(2):190-197. doi: 10.1002/ueg.2.12206.
19. Ripollés T, et al. Evaluation of Crohn's Disease Activity: Development of an Ultrasound Score in a Multicenter Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(1):145-154. doi: 10.1093/ibd/izaa134.
20. Stenczel ND. The role of the intestinal ultrasound in Crohn's disease diagnosis and monitoring. *J Med Life*. 2021;14(3):310-315. doi: 10.25122/jml-2021-0067.
21. Savik F, et al. Development and Validation of a Simple Ultrasound Activity Score for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2021;15(1):115-124. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijaa112.
22. Roushan N, et al. Differentiation of Crohn's disease and ulcerative colitis using intestinal wall thickness of the colon: A Diagnostic accuracy study of endoscopic ultrasonography. *Med J Islam Repub Iran*. 2019;33:57. doi: 10.34171/mjiri.33.57.
23. Amr M, et al. Value of endoscopic ultrasound in prediction of dysplasia in ulcerative colitis. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. 2019;31:480-486.
24. Ishikawa D, et al. Images of colonic real-time tissue sonoelastography correlate with those of colonoscopy and may predict response to therapy in patients with ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:29. https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-29.
25. Andrzejewska M, Grzymislawski M. The role of intestinal ultrasound in diagnostics of bowel diseases. *Prz Gastroenterol*. 2018;(1):1-5. doi: 10.5114/pg.2018.74554.
26. Statie RC, et al. The Use of Endoscopic Ultrasonography in Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Feb 3;13(3):568. doi: 10.3390/diagnostics13030568. PMID: 36766671; PMCID: PMC9914551.
27. Gast P, Belaïche J. Rectal endosonography in inflammatory bowel disease: Differential diagnosis and prediction of remission. *Endoscopy*. 1999;31:158-166. doi: 10.1055/s-1999-13665.
28. Rasmussen SN, Riis P. Rectal wall thickness measured by ultrasound in chronic inflammatory diseases of the colon. *Scand. J. Gastroenterol*. 1985;20:109-114. doi: 10.3109/00365528509089641.
29. Dağlı U, Over H, Tezel A, Ulker A, Temuçin G. Transrectal ultrasound in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Endoscopy*. 1999;31:152-157. doi: 10.1055/s-1999-13664.
30. Rana SS, Kante B, Shah J, Nada R, Kalra N, Gupta R. Role of EUS in idiopathic ulcerative colitis. *Endosc Ultrasound*. 2021;10:313-314. doi: 10.4103/EUS-D-20-00224.
31. Cho E, Mochizuki N, Ashihara T, Yasuda K, Nakajima M. Endoscopic ultrasonography in the evaluation of inflammatory bowel disease. *Endoscopy*. 1998;30(1):A94-A96. doi: 10.1055/s-2007-1001484.
32. Cho E, Yasuda K, Nakajima M. EUS in the diagnosis of ulcerative colitis. *Dig Endosc*. 2004;16:S182-S184. doi: 10.1111/j.1443-1661.2004.00445.x.
33. Yan B, et al. Reliability of EUS indices to detect inflammation in ulcerative colitis. *Gastrointest. Endosc*. 2017;86:1079-1087. doi: 10.1016/j.gie.2017.07.035.
34. Jin RF, Chen YM, Chen RP, Ye HJ. Endoscopic ultrasonography in the evaluation of condition and prognosis of ulcerative colitis. *World J Clin. Cases*. 2022;10:4818-4826. doi: 10.12998/wjcc.v10.i15.4818.
35. Watanabe O, et al. Role of endoscopic ultrasonography in predicting the response to cyclosporin A in ulcerative colitis refractory to steroids. *Dig Liver Dis*. 2009;41:735-739. doi: 10.1016/j.dld.2009.03.014.
36. Yoshizawa S, Kobayashi K, Katsumata T, Saigenji K, Okayasu I. Clinical usefulness of EUS for active ulcerative colitis. *Gastrointest. Endosc*. 2007;65:253-260. doi: 10.1016/j.gie.2005.10.037.
37. Castellano MA, Scheeffler V, Petersen V, da Silveira TR. Evaluation of bowel wall flow by color Doppler ultrasound in the assessment of inflammatory bowel disease activity in pediatric patients. *Radiol Bras*. 2023 Sep-Oct;56(5):242-247. doi: 10.1590/0100-3984.2023.0039-en.
38. Rustemovic N, et al. A pilot study of transrectal endoscopic ultrasound elastography in inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:113. doi: 10.1186/1471-230X-11-113.

Отримано/Received 06.04.2024

Рецензовано/Revised 17.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 26.04.2024

Information about authors

Maryna Stoykevych, PhD in Medicine, Head of the Scientific Department of Intestinal Diseases, 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>

Maryna Titova, PhD in Medicine, Sonologist Doctor, Research Fellow at the Department of Miniinvasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: titovamarichka@gmail.com; phone: +380 (97) 363-80-66; <https://orcid.org/0000-0001-5182-2635>

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

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

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

Information about funding. This study has no separate additional funding.

Contribution of the authors. Stoykevych M.V. — research design and concept, article writing; Titova M.V. — conducting the TRUSD, analysis of received data; Tarasova T.S. — selection of patients, data analysis, design of the article; Petishko O.P. — statistical processing of the material, editing of the article.

M.V. Stoykevych, M.V. Titova, T.S. Tarasova, O.P. Petishko

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

Clinical and diagnostic value of transrectal ultrasound in assessing the severity of ulcerative colitis

Abstract. Background. Endoscopic and histological studies play a decisive role in the diagnosis of inflammatory bowel diseases, as they allow confirming the diagnosis, determining the degree of inflammatory activity, the extent of intestinal damage, and monitoring the course of disease and the effectiveness of therapy. However, it is not possible to assess the state of all intestinal layers with colonoscopy. Modern non-invasive methods such as ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging cope best with this purpose. With their help, you can assess the state of the intestinal wall and obtain a cross-sectional image of the intestine, evaluate extraintestinal structures (lymph nodes, vessels, fatty tissue). It can be said that endoscopy and ultrasound search for the same type of information but look at different things. Deepening the knowledge about the role of ultrasound of the distal parts of the colon in ulcerative colitis (UC) will contribute to the improvement of diagnosis, development of methods for determining the activity of UC, control of therapy, which will allow optimizing the choice of adequate treatment measures. The goal of the work: to improve the diagnosis of ulcerative colitis based on the study of ultrasonographic parameters of the rectum. **Materials and methods.** Transrectal ultrasound was performed on an expert-class SonoScape S60 ultrasound scanner using a low-frequency convex probe of 3.5 MHz and a rectovaginal convex probe of 6 MHz. Transperineal and transrectal approaches were used. **Results.** Wall thickness and submucosal thickness differed significantly in moderate and severe UC. Analysis of transrectal ultrasound indicators depending on the endoscopic activity of the UC revealed no significant differences

in the rectal wall thickness. But there was a tendency to increase in the thickness of the mucous layer and the coefficient of deformation with increasing endoscopic activity. Most patients had an increase in the degree of blood flow density, which depended on the disease severity. During the regression analysis, a relationship was found between the intestinal wall thickness ($r = 0.44$; $p = 0.0121$) and submucosal layer thickness ($r = 0.86$; $p = 0.006$) with the Mayo index. A correlation was revealed between the thickness of the colon wall and the frequency of bowel movements ($r = 0.37$; $p = 0.018$), leukocytosis ($r = 0.38$; $p = 0.016$) and erythrocyte sedimentation rate ($r = 0.35$; $p = 0.027$). The blood flow density in the intestinal wall positively correlated with the presence of edema ($r = 0.32$; $p = 0.045$), the severity of the vascular pattern ($r = 0.42$; $p = 0.008$), the presence of erosions ($r = 0.4$; $p = 0.011$) and bleeding of the mucous membrane ($r = 0.50$; $p = 0.001$). The coefficient of deformation positively correlated with the presence of flatulence ($r = 0.35$; $p = 0.048$). **Conclusions.** Endoscopic examination in patients with UC should be supplemented with transrectal ultrasound. A correlation was found between the intestinal wall thickness and the thickness of the submucosal layer in patients with UC and the Mayo index. A tendency to increase in the thickness of the mucous layer and the coefficient of deformation with increasing endoscopic activity was determined. Relationships between endoscopic and ultrasound parameters can be used to assess disease activity.

Keywords: transrectal ultrasound; ulcerative colitis; degree of severity; intestinal wall elastography; Doppler of the rectal wall

UDC 616.3+616-009

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.607>

Elsa Vitale¹, Roberto Lupo², Alessia Lezzi³, Stefano Botti⁴, Ivan Rubbi⁵, Laura Valenzano⁶, Daniela Secondo⁷, Marcello Antonazzo⁸, Antonino Calabrò⁹, Maicol Carvello¹⁰, Luana Conte¹¹

¹ Mental Health Center, ASL (Local Health Authority), Modugno, Bari, BA, Italy

² San Giuseppe da Copertino Hospital, Copertino, Lecce, LE, Italy

³ ANT Italian Onlus Foundation (National Cancer Association), Lecce, LE, Italy

⁴ Azienda USL-IRCCS, Reggio Emilia, RE, Italy

⁵ School of Nursing, University of Bologna, Faenza, RA, Italy

⁶ San Giuseppe da Copertino Hospital, Lecce, LE, Italy

⁷ Casa di Cura "Villa Verde", Taranto, TA, Italy

⁸ Local Health Authority, Lecce, LE, Italy

⁹ "Nuovo Ospedale degli Infermi" Hospital, Local Health Authority, Biella, BL, Italy

¹⁰ University of Bologna, Ravenna Community Hospital, Local Health Authority Romagna, Faenza, RA, Italy

¹¹ Department of Mathematics and Physics "Ennio De Giorgi", University of Salento, Lecce, LE, Italy

Stress perceived levels among Crohn' disease patients according to sampling characteristics and difficulties occurring in their daily life

Abstract. Background. The diagnosis of a chronic disease represents a turning point in patients' lives, which inevitably marks them. The aim of this study was to analyze perceived stress levels among Crohn' disease (CD) patients depending on sampling characteristics and several difficulties occurred in their daily life in order to better address stress management interventions to increase their quality of life as patients who should cohabit with CD for all their lives. **Materials and methods.** An on-line, multicenter, observational, cross-sectional study was carried out through social Internet pages. Specifically, through the Facebook and Instagram groups belonging to the CD patients. **Results.** A total of 785 CD interviewers were achieved in this study, 597 were female and 188 were male. Significant higher stress perceived levels were assessed among females ($p < 0.001$) and CD interviewers who knew their disease until 10 years ($p < 0.001$). Higher levels in stress perceptions were reported in all the difficulties proposed, in which CD interviewers reported a quite level of difficulties occurred on them ($p < 0.001$). **Conclusions.** This study demonstrated that patients with Crohn's disease live in a condition of high stress and that this condition implies changes in the quality of life with considerable difficulty.

Keywords: Crohn's disease; daily life; difficulty; perception; stress

Introduction

The diagnosis of a chronic pathology represents a turning point in the life of patients, which inevitably marks them. Crohn's disease (CD) causes inflammation and irritation of the digestive system and is part of the inflammatory bowel disease (IBD) category. It is a recurring disease with periods of exacerbation, in which not only the patient's health is compromised, but also his life in general, since this disease is highly disabling [1, 2]. Faced with a trauma, each of us reacts

with defense mechanisms; some are functional and allow us to continue our lives peacefully, while others block us by paving the way for anxiety and depression. People with Crohn's disease perceive their general and emotional health as poor, to which anxiety, depression, pain and discomfort are added to aggravate it, which inevitably lead to an increase in hospitalizations and surgeries [3], with levels of stress elevated. The study conducted by Konturek et al. [4] found that stress affects the brain-gut axis, modifying gastrointestinal physio-

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

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

For correspondence: Elsa Vitale, PhD, MD, RN, Mental Health Center, ASL (Local Health Authority), Bari, Italy; Via X Marzo, 43, 70026, Modugno, Bari, BA, Italy; e-mail: vitaleelsa@libero.it; <http://orcid.org/0000-0002-9738-3479>

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

logy and thus causing alterations of gastrointestinal motility, with negative effects on the intestinal mucosa and microbiota. Importantly, stress and other psychological disorders such as depression or anxiety symptoms can either precede the manifestation of chronic gastrointestinal disorders or occur as a consequence of the gastrointestinal condition [5]. Feelings of shame and fear create strong discomfort, generating high levels of anxiety and stress, as emerges from a study conducted in the first pandemic phase [6], especially in the active manifestations of chronic inflammatory disease, as emerges from a meta-analysis, where the female gender is more predisposed to experience such symptoms [7]. A recent study has shown that the probability of disorders such as anxiety or depression are 1.2 times higher in patients with CD than in patients with ulcerative colitis (UC), finding a particular predisposition in women. The prevalence of anxiety symptoms in patients with IBD was found to be 32 % and the prevalence of depressive symptoms was 25.2 % [8]. High or moderate, acute or chronic, transient or continuous, stress is a very common experience in today's society which, in the various environments in which we live, from family to work, often demands much more from us than we are able to give physically and mentally. In particular, there is a physiological limit to stress that each of us is able to deal with, also based on our state of health. Specifically, chronic IBD and stress represent a high-risk combination for people with certain or potential diagnosis of UC and CD [9]. In our particular study attention has been given to the psychological factor, focusing on perceived stress. In fact, stress is considered both one of the risk factors of IBD and a potential activator of recurrence in patients in temporary remission [10], scientific evidence is scarce [11]. Therefore, we believe that the stress variable needs to be specifically studied in relation to Crohn's disease and its consequent effect. Based on the hypothesis that stress affects the onset of exacerbations of CD, the present study aimed to analyze stress perceived levels among CD patients according to their sampling characteristics and several difficulties occurred in their daily life in order to better address stress management interventions in their lives to increase their quality of life as patients who should cohabitate with CD for all their lives.

Materials and methods

Study design

An on-line, multicenter, observational, cross-sectional study was carried out through social internet pages. Specifically, through the Facebook and Instagram groups belonging to the CD patients.

Questionnaire

The questionnaire spread was made up of several parts, particular for the purpose of this study, it was considered the first part regarding sampling characteristics of participants, specifically:

- gender, as female or male;
- age, divided in several subgroups of age;
- marital status of participants, by choosing of several given subgroups;
- time of knowledge of the CD, divided in several subgroups of years.

In the second part of the questionnaire, it was explored the perceived level of difficulty occurred in some given condition, which were mentioned in the current literature, particularly:

- Item 1: Living with the outcomes of the disease;
- Item 2: Living with the sense of inadequacy;
- Item 3: Living with the lack of assistance;
- Item 4: Living with uncertainty about the future;
- Item 5: Living with the lack of support from institutions, families, health organizations;
- Item 6: Living with an often inadequate lifestyle;
- Item 7: Finding essential medicaments/remedies for treatment;
- Item 8: Find specialized assistance centers;
- Item 9: Find financial resources for treatment.

In the latest part of the questionnaire, it was included the Perceived Stress Scale [12, 13] consisting of a total of 10 items that focused on the participant's feelings during the past month. The Perceived Stress Scale was validated also in Italian, and it was used to assess the perception of each interviewer affording some conditions in own daily life, which could be perceived as destabilizing and could, therefore, create a state of risk for collectivity. The questionnaire consisted of a total of 10 items, associated with a value ranging from 1 to 5, depending on the severity of the disturbance caused and the evasion implemented to circumvent the situation, specifically: 0 = Never, 1 = Almost never, 2 = Sometimes, 3 = Fairly often, 4 = Very often. A total perceived stress score was obtained by summing all the four positive items (4, 5, 7, 8) and all the six reversed items, too (1–3, 6, 9, 10). Higher scores indicated higher levels of perceived stress.

Ethical considerations

In the first part of the questionnaire, it was stated a clear presentation of the questionnaire, by underlying that participation in the study was free and voluntary and inviting interviewer to express the own consent for participation. Data collected were in agreement with the Declaration of Helsinki principles and also were confidential and anonymous. The study was approved by the Ethical Committee of Policlinic in Bari, Italy, with approval no. 7041/2021.

Data analysis

All sampling characteristics and also difficulties occurred in the CD interviewers were collected and then, presented as frequencies and percentages, as categorical variables. The total Perceived Stress value was presented as continuous variable and the, as mean \pm standard deviation (SD). ANOVA tests were performed with the stress perceived levels according both sampling characteristics collected and difficulties occurred in CD interviewers. All p-values less than 0.05 were considered as statistically significant.

Results

A total of 785 CD interviewers were achieved in this study. 597 interviewers were female and 188 were male. Most of them aged 21–30 years ($n = 230$; 29.3 %) and 31–40 years ($n = 223$; 28.4 %), were married ($n = 312$; 39.7 %) and unmarried ($n = 396$; 50.4 %) and knew their CD disease over 31 years ($n = 223$; 28.4 %).

As showing in the Table 1, significant differences in stress perceived levels were recorded according to gender ($p < 0.001$), since females reported higher stress levels (25.87 ± 4.52) than males (24.63 ± 5.05). Additionally, significant difference in stress perceived levels were also reported in CD knowledge ($p < 0.001$), since participants who knew their CDs from 6 to 10 years reported higher levels in stress perception (26.31 ± 7.33) than the others (Table 1).

Fig. 1 showed CD interviewers' perceptions levels for all the 9 items proposed.

As shown in Table 2, higher levels in stress perceptions were reported in all the difficulties proposed ($p < 0.001$), in which CD interviewers reported a quite level of difficulties occurred on them. Specifically, 222 participants (28.3 %) declared to quite live with the outcomes of the disease (Item 1); 284 (36.2 %) of the interviewers affirmed to daily live with a sense of inadequacy (Item 2); 236 (30.1 %) participants declared to receive poor care assistance and the other 20.3 % defined the care assistance received as quite, by also reporting significant higher stress perceived levels, too.

Table 1 — Stress perceived among CD patients according to sampling characteristics (n = 785)

Sampling characteristics	n (%)	$\mu \pm SD$	95% CI Min-Max	F	p-value
Gender					
Female	597 (76.1)	25.87 ± 4.52	25.51–26.23	10.200	0.001*
Male	188 (23.9)	24.63 ± 5.05	23.90–25.35		
Age, years					
18–20	22 (2.8)	24.50 ± 5.58	22.02–26.97	0.643	0.632
21–30	230 (29.3)	25.69 ± 4.40	25.12–26.26		
31–40	223 (28.4)	25.61 ± 4.47	25.02–26.20		
41–50	161 (20.5)	26.37 ± 4.66	25.65–27.09		
51–60	112 (14.3)	24.54 ± 4.81	23.64–25.44		
61–70	37 (4.7)	24.86 ± 5.98	22.87–26.86		
Marital status					
Unmarried	396 (50.4)	25.35 ± 4.57	24.90–25.80	0.880	0.475
Married	312 (39.7)	25.89 ± 4.90	25.35–26.44		
Divorced	39 (5)	25.89 ± 4.45	24.46–27.34		
Separate	28 (3.6)	25.10 ± 4.13	25.51–26.71		
Widower	10 (1.3)	24.30 ± 3.86	21.54–27.06		
Years of CD					
0–5	6 (0.8)	23.33 ± 3.14	20.04–26.63	33.849	> 0.001*
6–10	16 (2)	26.31 ± 7.33	22.41–30.22		
11–15	63 (8)	24.90 ± 4.30	23.82–28.99		
16–20	188 (23.9)	26.11 ± 4.34	25.48–26.73		
21–25	169 (21.5)	25.18 ± 4.45	24.50–25.85		
26–30	120 (15.3)	25.58 ± 4.65	24.74–26.42		
< 31	223 (28.4)	25.61 ± 5.01	24.95–26.27		

Notes: here and in Table 2: CI — confidence interval; F — ANOVA analysis; * — $p < 0.05$ is statistically significant.

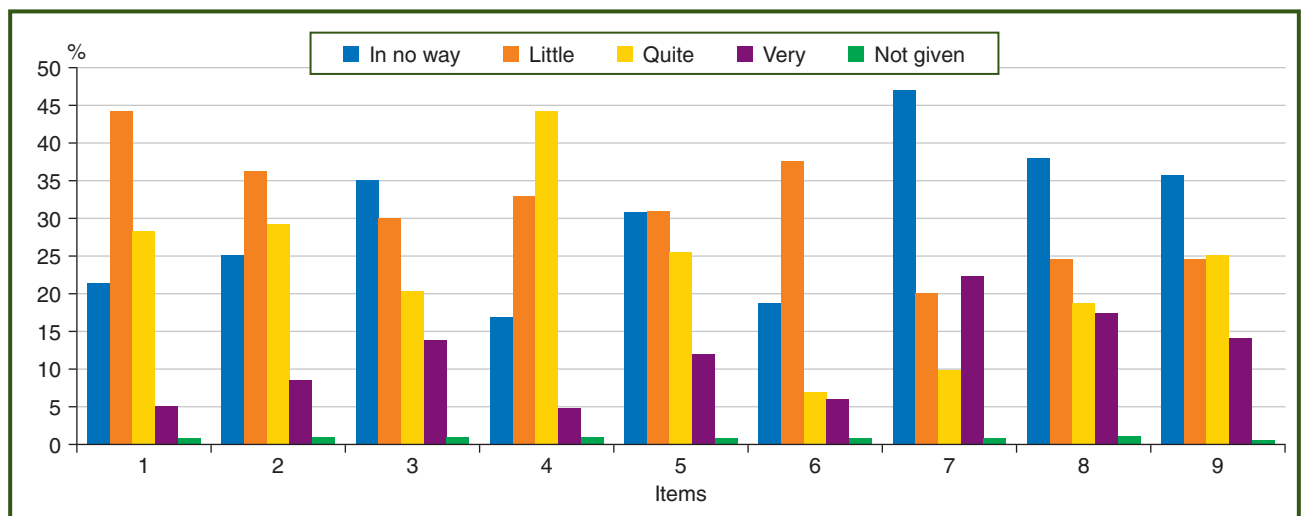


Figure 1 — Interviewers' perceptions levels of all the nine items proposed

Table 2 — Stress perceived among CD patients according to occurred difficulties (n = 785)

Item/Difficulties	n (%)	$\mu \pm SD$	95% CI Min-Max	F	p-value
Item 1					
In no way	169 (21.5)	23.84 ± 4.56	23.15–24.53	31.130	> 0.001*
Little	348 (44.3)	25.59 ± 4.28	25.14–26.04		
Quite	222 (28.3)	27.48 ± 4.49	26.88–28.07		
Very	40 (5.1)	21.95 ± 4.92	20.37–23.52		
Not given	6 (0.8)	–	–		
Item 2					
In no way	197 (25.1)	24.33 ± 4.56	23.71–24.96	33.849	> 0.001*
Little	284 (36.2)	25.41 ± 4.63	24.87–25.95		
Quite	230 (29.3)	27.74 ± 4.10	27.21–28.28		
Very	67 (8.5)	22.63 ± 4.31	21.58–23.68		
Not given	7 (0.9)	–	–		
Item 3					
In no way	275 (35)	24.68 ± 4.41	24.16–25.21	19.391	> 0.001*
Little	236 (30.1)	26.06 ± 4.53	25.48–26.64		
Quite	159 (20.3)	27.55 ± 4.56	26.84–28.27		
Very	108 (13.8)	23.94 ± 4.67	23.05–24.84		
Not given	7 (0.9)	–	–		
Item 4					
In no way	133 (16.9)	23.56 ± 4.79	22.74–24.38	29.079	> 0.001*
Little	259 (33)	24.94 ± 4.42	24.40–25.48		
Quite	348 (44.3)	27.11 ± 4.26	26.66–27.56		
Very	38 (4.8)	22.95 ± 5.17	21.25–24.64		
Not given	7 (0.9)	–	–		
Item 5					
In no way	242 (30.8)	24.45 ± 4.45	23.88–25.01	19.108	> 0.001*
Little	243 (31)	25.95 ± 4.68	25.36–26.54		
Quite	200 (25.5)	27.25 ± 4.27	26.66–27.85		
Very	94 (12)	23.88 ± 4.86	22.89–24.88		
Not given	6 (0.8)	–	–		
Item 6					
In no way	147 (18.7)	23.52 ± 4.55	22.79–24.27	34.064	> 0.001*
Little	295 (37.6)	25.45 ± 4.51	24.94–25.97		
Quite	290 (36.9)	27.29 ± 4.24	26.80–27.78		
Very	47 (6)	22.77 ± 4.35	21.00–23.55		
Not given	6 (0.8)	–	–		
Item 7					
In no way	369 (47)	25.11 ± 4.38	24.66–25.55	10.216	> 0.001*
Little	158 (20.1)	26.80 ± 4.88	26.04–27.57		
Quite	77 (9.8)	27.19 ± 4.99	26.06–28.38		
Very	175 (22.3)	24.74 ± 4.56	24.06–25.42		
Not given	6 (0.8)	–	–		
Item 8					
In no way	298 (38)	25.17 ± 4.42	24.67–25.67	9.295	> 0.001*
Little	194 (24.7)	25.93 ± 4.92	25.24–26.63		
Quite	147 (18.7)	27.04 ± 4.65	26.28–27.80		
Very	137 (17.5)	24.37 ± 4.41	23.63–25.12		
Not given	9 (1.1)	–	–		
Item 9					
In no way	281 (35.8)	24.56 ± 4.52	24.03–25.09	14.897	> 0.001*
Little	192 (24.5)	26.08 ± 4.67	25.42–26.75		
Quite	197 (25.1)	27.11 ± 4.47	26.48–27.74		
Very	110 (14)	24.51 ± 4.60	23.64–25.38		
Not given	5 (0.6)	–	–		

Most of the interviewees ($n = 384$; 44.3 %) declared to live with uncertainty about the future, by also recording significant higher stress levels (27.11 ± 4.26). Additionally, participants who defined the support received from institutions, families and health organizations as quite scarce, also reported significant higher levels in stress perceptions (27.25 ± 4.27). As regards, the lifestyle perceptions as inadequate, participants who defined it as quite inadequate also reported higher stress perceptions levels (27.29 ± 4.24). Who declared difficult to find essential medicaments/remedies for CD treatment ($n = 77$; 9.8 %), also recorded higher levels in stress perception (27.19 ± 4.99). Finally, participants who defined as quite difficult to find both specialized assistance centers ($n = 147$; 18.7 %) and financial resources for treatment ($n = 197$; 25.1 %), reported significant higher stress perception levels, too.

Discussion

The present study aimed to analyze perceived stress levels among CD according to their sampling characteristics and several patients' difficulties occurred in their daily life in order to better address stress management interventions in their lives to increase their quality of life as patients who should cohabitate with CD for all their lives [14]. Our study shows statistically significant results between perceived stress and female gender ($p < 0.001$) and CD interviewees who knew their disease until 10 years ($p < 0.001$). Patients experiencing an exacerbation of the disease experience high levels of stress. A study has made it possible to know the impact that stress has on exacerbations of Crohn's disease which, together with anxiety and depression, represent one of the risk factors that predispose to the development of these problems is represented by the female gender [8]. As far as stress is concerned, the results of our study show that subjects experiencing an exacerbation are very stressed. These results are consistent with previous studies conducted in other pathologies, which claimed that stress influences the activation of the disease. A study conducted on patients with irritable bowel syndrome showed that stress is related to the severity of the disease [15]. Furthermore, the research by Hirten et al. [16] provided evidence that perceived stress, evaluated longitudinally, is significantly associated with systemic inflammation and ulcerative colitis symptoms. Further studies have shown that the best predictors of psychopathological symptoms in inflammatory bowel disease correspond to stressful events [17]. From our study it emerges that higher levels in stress perceptions were reported in all the difficulties proposed, in which CD interviewees reported a quite level of difficulties occurred on them ($p < 0.001$). Patients with CD can also be concerned about a possible impairment of their daily activities, even during the phases of remission, which often leads them to give up work, relationships or leisure activities, leading to social isolation and a strong sense of guilt resulting from constant postponements. Concreteness, realism and practicality are other significant traits that characterize the personality of patients with CD. These patients have a uniform relational life, give the impression of limited and rigid language and use action to avoid conflicting and frus-

trating situations. However, it has been seen that acceptance of the disease and adaptation (adapting to the role of a sick person and the ability to cope with the disease with all its consequences) have a significant impact on quality. The fact that patients accept the disease allows them to adapt to a new situation and to live with it, this reduces negative emotional reactions, allowing the improvement of their physical and mental well-being with a clear improvement in the quality of life [18]. In recent years there has been a growing increase in the use of social media in the management of chronic inflammatory diseases, useful for sharing moods, enriching the background of those affected. In fact, several studies have reported symptoms of anxiety and depression in IBD patients, showing variable prevalence rates, in some cases up to 80 %. In patients with IBD, psychic disturbances are associated with lower quality of life, sexual dysfunction, worsening disease activity, and increased exacerbation frequency, even in patients with clinical remission [19]. Living with the sense of inadequacy; with the lack of assistance; with uncertainty about the future; with the lack of support from institutions, families, health organizations; with an often inadequate lifestyle, with specialized assistance centers; these are all aspects that emerged from our study and which are statistically significant. Although the use of new therapies has lengthened the life of IBD patients, living with it leads over time to a negative influence on the quality of life. The decreased quality of life could be a consequence of factors such as disruption of normal life activities, the impact of the disease on education, work, social and interpersonal functioning [20]. Numerous studies have reported these symptoms in IBD patients, however showing highly variable prevalence rates, in some cases up to 80 % [8]. Knowles et al. [20], within their study, highlighted how most of the people participating in the survey admitted to feeling worry and anxiety about the future, results in line with the results of our study. Inflammatory bowel disease cannot be cured, but its impact to on daily life can be contained thanks to a comprehensive care, aimed at achieving the highest possible quality of life. Different strategies can be implemented in order to support the person diagnosed with CD, among these the creation of listening groups, of particular benefit for the person in order to feel less alone and/or uncomfortable [21]. Medical therapy must be associated with a course with a psychotherapist specialized in cognitive behavioral psychotherapy and perfected in EMDR treatment and flash technique, to act on the psychological causes associated with the symptoms themselves. Psychological techniques such as cognitive behavioral therapy, mindfulness and stress management tend to help people with CD change negative behaviors that may be making their pain worse and provide coping mechanisms [22]. Yoga-based programs are also thought to work by improving depression and anxiety [23]. Other complementary or alternative therapies, such as the use of herbal and dietary supplements, traditional Chinese practices, and mind-body techniques, have been proposed to have anti-inflammatory, stress-reducing, or other therapeutic modalities of action, although the studies in this sense are still scarce [24].

Limits

The limitations of this survey are the sample that is not representative of the entire Italian population affected from Crohn's disease and possible selection bias.

Conclusions

In summary, this study demonstrated that patients with CD live under severe stress. It is extremely important for healthcare professionals to keep in mind the inclusion of direct actions that reduce stress levels within a patient's treatment plan. Such actions would help patients to be more aware of the importance of good disease management within their treatment plan, as well as lead an organized and controlled lifestyle. As a result, they would be able to cope with a stressful and changing environment and better manage their disease which, in turn, contributes to more effective treatment of CD.

References

- Kemp K, Dibley L, Chauhan U, et al. Second N-ECCO Consensus Statements on the European Nursing Roles in Caring for Patients with Crohn's Disease or Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(7):760-776. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy020.
- Ruiz de Morales JMG, Puig L, Daudén E, et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies. *Autoimmun Rev*. 2020;19(1):102429. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102429.
- Parra RS, Chebli JMF, Amarante HMBS, et al. Quality of life, work productivity impairment and healthcare resources in inflammatory bowel diseases in Brazil. *World J Gastroenterol*. 2019;25(38):5862-5882. doi: 10.3748/wjg.v25.i38.5862.
- Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol*. 2011;62(6): 591-599.
- Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;44(6):592-600. doi: 10.1111/apt.13738.
- Nishida Y, Hosomi S, Fujimoto K, et al. Impact of the Lock-down Due to the COVID-19 Pandemic on Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Dec 10;8:649759. doi: 10.3389/fmed.2021.649759.
- Madero M, Arriaga JC, Jalal D, Rivard C, et al. The effect of two energy-restricted diets, a low-fructose diet versus a moderate natural fructose diet, on weight loss and metabolic syndrome parameters: a randomized controlled trial. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2011;60(11):1551-1559. doi: 10.1016/j.metabol.2011.04.001.
- Barberio B, Zamani M, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(5):359-370. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00014-5.
- Szabo S, Tache Y, Somogyi A. The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: a retrospective 75 years after his landmark brief "letter" to the editor# of nature. *Stress*. 2012 Sep;15(5):472-8. doi: 10.3109/10253890.2012.710919.
- Levenstein S, Prantera C, Varvo V, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol*. 2000 May;95(5):1213-20. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02012.x.
- Araki M, Shinzaki S, Yamada T, et al. Psychologic stress and disease activity in patients with inflammatory bowel disease: A multi-center cross-sectional study. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233365. doi: 10.1371/journal.pone.0233365.
- Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983;24(4):385-96.
- Kaya C, Tansey TN, Melekoglu M, Cakiroglu O, Chan F. Psychometric evaluation of Turkish version of the Perceived Stress Scale with Turkish college students. *J Ment Health*. 2019 Apr;28(2):161-167. doi: 10.1080/09638237.2017.1417566.
- Levenstein S. Fattori psicosociali nell'ulcera peptica e nella malattia infiammatoria intestinale. *J Consult Clin Psicol*. 2002;70:739-750.
- Dąbek-Drobny A, Mach T, Zwolińska-Wcisło M. Effect of selected personality traits and stress on symptoms of irritable bowel syndrome. *Folia Med Cracov*. 2020;60(2):29-41. doi: 10.24425/fmc.2020.135011.
- Hirten RP, Danieleto M, Scheel R, et al. Longitudinal Autonomic Nervous System Measures Correlate With Stress and Ulcerative Colitis Disease Activity and Predict Flare. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Oct 18;27(10):1576-1584. doi: 10.1093/ibd/izaa323.
- Sarid O, Slomin-Nevo V, Schwartz D, et al. Impact of psycho-social variables on the activity of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(suppl. 1):S465-S465.
- Gawor A, Lelek D, Ścisło L, Chrobak-Bień J. The impact of socio-demographic and clinical factors on the quality of life and disease acceptance in patients with Crohn's disease. *Pol Przegl Chir*. 2021 Sep 23;94(1):34-40. doi: 10.5604/01.3001.0015.2754.
- Kochar B, Barnes EL, Long MD, et al. Depression Is Associated With More Aggressive Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(1):80-85. doi: 10.1038/ajg.2017.423.
- Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses. Part I. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(4):742-751. doi: 10.1093/ibd/izx100.
- Catalán-Serra I, Huguet-Malavés JM, Mínguez M, et al. Information resources used by patients with inflammatory bowel disease: Satisfaction, expectations and information gaps. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(6):355-63. doi: 10.1016/j.gastrohep.2014.09.003.
- Odes S, Friger M, Sergienko R, Schwartz D, et al. Simple pain measures reveal psycho-social pathology in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(6):1076-1089. doi: 10.3748/wjg.v23.i6.1076.
- Ewais T, Begun J, Kenny M, Rickett K, Hay K, Ajilchi B, Kisely S. A systematic review and meta-analysis of mindfulness based interventions and yoga in inflammatory bowel disease. *J Psychosom Res*. 2019 Jan;116:44-53. doi: 10.1016/j.jpsychores.2018.11.010.
- Lin SC, Cheifetz AS. The Use of Complementary and Alternative Medicine in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2018;14(7):415-425.

Received 09.04.2024

Revised 20.04.2024

Accepted 29.04.2024 ■

Information about authors

Elsa Vitale, PhD, MD, RN, Mental Health Center, ASL (Local Health Authority), Modugno, Bari, BA, Italy; e-mail: vitaleelsa@libero.it; <http://orcid.org/0000-0002-9738-3479>
 Roberto Lupo, MD, Nurse at Emergency Department, San Giuseppe da Copertino Hospital, Copertino, Lecce, LE, Italy; e-mail: roberto.lupo@asl.lecce.it, roberto.lupo@uniba.it; <https://orcid.org/0000-0001-6151-2294>
 Alessia Lezzi, MD, RN, Home Palliative Care, ANT Italian Onlus Foundation (National Cancer Association), Lecce, LE, Italy; e-mail: 1alessia.lezzi@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4779-1017>
 Stefano Botti, RN, BSc, Oncology and Advanced Technology Department, Azienda USL-IRCCS, Reggio Emilia, RE, Italy; e-mail: stefano.botti@ausl.re.it; phone +390522296661; fax +390522295935; <https://orcid.org/0000-0002-0678-0242>
 Ivan Rubbi, RN, PhD, Adjunct Professor, Department of Medical and Surgical Sciences, School of Nursing, University of Bologna and AUSL Romagna, Faenza, RA, Italy; e-mail: ivan.rubbi2@unibo.it; <https://orcid.org/0000-0001-6067-9578>
 Laura Valenzano, RN, Emergency Department, San Giuseppe da Copertino Hospital, Lecce, LE, Italy; e-mail: lauravalenzano9@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-5630-8980>
 Daniela Secondo, MD, RN, Casa di Cura "Villa Verde", Taranto, TA, Italy; e-mail: daneiela.secondo@icloud.com; <https://orcid.org/0009-0006-7888-3933>
 Marcello Antonazzo, MD, RN, Healthcare Professions Direction, Local Health Authority, Lecce, LE, Italy; e-mail: marcello.antonazzo@unisalento.it; <https://orcid.org/0009-0006-6586-6872>
 Antonino Calabrò, MD, RN, Mental Health Department, "Nuovo Ospedale degli Infermi" Hospital, Local Health Authority, Biella, BL, Italy; e-mail: anto.cala76@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2843-6693>
 Maicol Carvello, MD, RN, Adjunct Professor, University of Bologna, Nurse Coordinator at Ravenna Community Hospital, Local Health Authority Romagna, Faenza, RA, Italy; e-mail: maicol.carvello2@unibo.it; <https://orcid.org/0000-0002-9681-031X>
 Luana Conte, MSc, MRes, PhD, Post-Doctoral Researcher, Department of Mathematics and Physics "Ennio De Giorgi", University of Salento, Lecce, LE, Italy; e-mail: luana.conte@unisalento.it; <https://orcid.org/0000-0002-8741-3478>

Funding. No funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest, financial or otherwise.

Acknowledgment. Authors acknowledge all participants that answered the questionnaire.

Ethical statement. Ethical concerns of the study were stated within the presentation of the questionnaire. Participation in the present study, being free and voluntary, was considered an expression of consent. It was emphasized that participation was voluntary and those interested in participating were presented with the opportunity to express informed consent and the confidentiality and anonymous nature of the information was guaranteed according to the Declaration of Helsinki principles. The present study was approved by the Ethical Committee of the General Hospital Policlinic Bari, Italy with approval 7041/2021.

Authors' contribution. Elsa Vitale — conceived and planned the study, elaborated and interpreted data and wrote the manuscript; Roberto Lupo — collected data, edited the manuscript, edited the final version; Alessia Lezzi, Stefano Botti, Laura Valenzano — edited the final version; Ivan Rubbi — supervised the manuscript, edited the final version; Daniela Secondo, Marcello Antonazzo, Antonino Calabrò — collected data; Maicol Carvello — supervised the manuscript; Luana Conte — edited the manuscript.

Approval for publication. All the authors read and approved the final version of the manuscript.

Elsa Vitale¹, Roberto Lupo², Alessia Lezzi³, Stefano Botti⁴, Ivan Rubbi⁵, Laura Valenzano⁶, Daniela Secondo⁷, Marcello Antonazzo⁸, Antonino Calabrò⁹, Maicol Carvello¹⁰, Luana Conte¹¹

¹ Mental Health Center, ASL (Local Health Authority), Modugno, Bari, BA, Italy

² San Giuseppe da Copertino Hospital, Copertino, Lecce, LE, Italy

³ ANT Italian Onlus Foundation (National Cancer Association), Lecce, LE, Italy

⁴ Azienda USL-IRCCS, Reggio Emilia, RE, Italy

⁵ School of Nursing, University of Bologna, Faenza, RA, Italy

⁶ San Giuseppe da Copertino Hospital, Lecce, LE, Italy

⁷ Casa di Cura "Villa Verde", Taranto, TA, Italy

⁸ Local Health Authority, Lecce, LE, Italy

⁹ "Nuovo Ospedale degli Infermi" Hospital, Local Health Authority, Biella, BL, Italy

¹⁰ University of Bologna, Ravenna Community Hospital, Local Health Authority Romagna, Faenza, RA, Italy

¹¹ Department of Mathematics and Physics "Ennio De Giorgi", University of Salento, Lecce, LE, Italy

Рівень сприйняття стресу серед пацієнтів із хворобою Крона відповідно до характеристик вибірки та труднощів, що виникають у повсякденному житті

Резюме. Актуальність. Діагноз хронічного захворювання є переломним моментом у житті, що неминуче позначається на пацієнтах. **Мета дослідження:** проаналізувати рівень сприйняття стресу серед осіб із хворобою Крона (ХК) залежно від характеристик вибірки та труднощів, які виникли в повсякденному житті, щоб оптимізувати боротьбу зі стресом для підвищення якості життя пацієнтів як таких, хто має проживати все життя із ХК. **Матеріали та методи.** Багатоцентрове перехресне обсерваційне онлайн-дослідження було проведено через соціальні інтернет-сторінки, зокрема через групи пацієнтів із ХК у Facebook та Instagram. **Результати.** Загалом зібрано дані 785 інтерв'юєрів із ХК:

597 жінок і 188 чоловіків. Вірогідно вищими рівні сприйняття стресу були серед жінок ($p < 0,001$) та осіб із ХК, які знали про свою хворобу до 10 років ($p < 0,001$). Більш високі рівні сприйняття стресу були зареєстровані щодо всіх запропонованих типів труднощів. При цьому інтерв'юєри з ХК повідомили про значний рівень труднощів, з якими їм довелося зіткнутися ($p < 0,001$). **Висновки.** Проведене дослідження показало, що пацієнти з хворобою Крона перебувають у стані високого стресу, і це передбачає зміни якості життя зі значними труднощами.

Ключові слова: хвороба Крона; повсякденне життя; труднощі; сприйняття; стрес

УДК 616.329-009.12

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.608>

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

Ендоскопічна ультрасонографія в оцінці стану фізіологічної кардії при ахалазії стравоходу

Резюме. Актуальність. Останнім часом для оцінки фізіологічної кардії при ахалазії стравоходу (АС) використовується метод ендоскопічної ультрасонографії (ЕУС), що поєднує можливості двох досліджень (ендоскопічного та ультразвукового) додатково до традиційних методів діагностики (рентгенографія та ендоскопія) та дає можливість виявити структурні зміни стінки стравоходу і нижнього стравохідного сфінктера (НСС). **Мета.** Визначити роль ЕУС в оцінці стану фізіологічної кардії при ахалазії стравоходу. **Матеріали та методи.** У відділі хірургії органів травлення Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» в 2023–2024 рр., згідно із завданнями роботи, проведено дослідження у 15 пацієнтів з АС та у 20 практично здорових осіб (контрольна група). Усім пацієнтам виконували рентгенологічне та ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки, ендоскопічну ультрасонографію. **Результати.** При виконанні відеоезофагогастроудоденоскопії виявлено зміни, що характерні для АС: розширення діаметра стравоходу (100,0 %), застійний вміст у просвіті стравоходу (66,7 %), опір при проходженні ендоскопомом НСС (86,7 %). При виконанні рентгенологічного дослідження за перистальтикою і діаметром стравоходу встановлено АС I стадії у 13,3 % випадків, II стадії — у 33,3 % випадків, III стадії — у 46,7 % випадків, IV стадії — у 6,7 % випадків. При виконанні ЕУС-сканування стравохідний отвір діафрагми становив 19,29 мм (норма 23–36 мм); товщина стінки стравоходу у середній третині — 6,76 мм (норма < 3 мм); товщина стінки НСС — 6,02 мм (норма < 5 мм). Для виявлення фіброзних змін стінки стравоходу та стінки НСС застосовували режим компресійної еластографії. За допомогою компресійної еластографії у 46,6 % випадків виявлено значне потовщення внутрішнього циркулярного м'яза НСС від 2,5 до 4,5 мм, у 26,6 % випадків при АС III та IV стадії виявлено фіброзні зміни нижньої третини стінки стравоходу. **Висновки.** Встановлено, що ЕУС при АС дає відповіді на питання, на які не відповідають традиційні методи дослідження, а саме дає можливість оцінити низку параметрів (товщину стінок НСС та нижньої третини стравоходу, діаметр стравохідного отвору діафрагми) та виявити структурні зміни (наявність фіброзу), що значно впливає на вибір способу хірургічної корекції фізіологічної кардії при АС.

Ключові слова: ахалазія стравоходу, ендоскопічне ультразвукове дослідження, компресійна еластографія

Вступ

Ахалазія стравоходу (АС) — ідіопатичне нервово-м'язове захворювання, що проявляється функціональним порушенням прохідності стравоходу та кардії внаслідок дискоординації між ковтком, рефлекторним розкриттям нижнього стравохідного сфінктера (НСС), рухливою і тонічною активністю гладкої мускулатури

стравоходу. АС є найбільш частим первинним порушенням моторики стравоходу, що потребує інвазивного втручання; за частотою реєструється 1–2 випадки на 100 тис. населення у рік, частіше у жінок (55,2 %) [1, 2]. У структурі хірургічних захворювань стравоходу за частотою АС посідає третє місце (5–8 %) після рубцевих післяопікових стриктур і раку стравоходу і становить 3,1–20,0 % [1, 3].

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

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

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

For correspondence: Nataliya Prolom, PhD in Medicine, Head of the Department of Miniinvasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, Senior Research Fellow at the Department of Surgery of Digestive Organs, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii Avenue, 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.

Окрім типових скарг і даних фізикального обстеження, у діагностиці АС надзвичайно важливі результати інструментальних досліджень [3–5]. Обстеження пацієнта при підозрі на АС починають з оглядової рентгенографії грудної клітки. При виявленні на рентгенограмі тіні розширеного стравоходу з рівнем рідини показано проведення рентгенографії стравоходу з попереднім прийомом суспензії барію сульфату. Характерними рентгенологічними ознаками АС є звуження кінцевого відділу стравоходу та розширення ділянки, що розташована вище, а при посиленні тяжкості цієї патології часто спостерігається S-подібна деформація стравоходу. Для оцінки перистальтичної функції стравоходу і тонуусу НСС виконується езофагеальна манометрія [6–8]. Завдяки цьому методу стало можливим не тільки підтвердити діагноз, але й визначити тип ахалазії, а також вибрати найбільш ефективний метод лікування з оцінкою подальшого прогнозу. За допомогою езофагоскопії проводиться уточнення стадії АС, наявності й вираженості езофагіту [9].

Останнім часом у дослідженні патології стравоходу та шлунка використовують метод ендоскопічної ультрасонографії (ЕУС) [10, 11]. Ехоендоскопічний метод застосовується досить широко як для діагностики, так і для малоінвазивного лікування широкого спектра захворювань шлунково-кишкового тракту, зокрема стравоходу та шлунка. ЕУС дає можливість детально вивчити будову стінок стравоходу та шлунка, оскільки відображає пошарову структуру цих органів у горизонтальній площині ехосканування. Експериментально встановлено відповідність ультразвукового зображення стінки та її анатомічної будови. При проведенні дослідження височастотний радіальний ультразвуковий датчик, розташований на дистальному кінці ендоскопа, проводиться у стравохід, шлунок або дванадцятипалу кишку (ДПК). Після видалення повітря та заповнення порожнини водою виконують сканування прилеглих структур у радіусі до 6 см. При дослідженні хворих з АС основними вимірюваними параметрами є: товщина стінки та діаметр нижньої третини стравоходу, розміри стравохідного отвору діафрагми, товщина НСС. Додатково застосовується режим компресійної еластографії для виявлення фіброзних змін стінки стравоходу та НСС [12, 13].

Тактика лікування АС зараз широко обговорюється, оскільки навіть оперативне лікування не завжди дає обнадійливі результати [14]. На початкових стадіях розвитку цієї патології досить ефективним є застосування консервативних методів, доповнених балонною пневмокардіодилатацією. Формування рубцевих змін в ділянці стравохідно-шлункового переходу, стійкої дилатації стравоходу є показанням до оперативного лікування з використанням сучасних лапароскопічних та ендоскопічних технологій (езофагокардіотомія) [15, 16].

Отже, використання методу ЕУС, що поєднує можливість двох досліджень (ендоскопічного та ультразвукового), додатково до традиційних методів діагностики значно поліпшить якість оцінки фізіологічної кардії при АС.

Мета дослідження: визначити роль ендоскопічної ультрасонографії в оцінці стану фізіологічної кардії при ахалазії стравоходу.

Матеріали та методи

У відділі хірургії органів травлення Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» в 2023–2024 рр., згідно із завданнями роботи, проведено дослідження у 15 пацієнтів з АС та у 20 практично здорових осіб (контрольна група). Для діагностики стадії АС використовували класифікацію за Петровським і Федоровою [17]. При обстеженні усім пацієнтам проведено дослідження змін загальноклінічних показників крові, для якого застосовували уніфіковану методику визначення загального аналізу крові, печінково-ниркових проб, коагулограми, показників вуглеводного обміну. Усім хворим для підтвердження діагнозу АС виконано оглядову рентгеноскопію та рентгенографію з використанням суспензії барію сульфату (код АТС V08BF02), під час яких застосовувалися спеціальні методики і прийоми для виявлення непрохідності стравохідно-шлункового переходу. Дослідження проводили на стаціонарному цифровому апараті OPERA T90 CEX (Italy). Для оцінки стану слизової оболонки (СО) стравоходу, шлунка, ділянки кардіоезофагеального переходу, НСС і ступеня зміннення кардіальної складки усім хворим проводили ендоскопічне дослідження стравоходу, шлунка та ДПК за допомогою апарата EVIS EXERA III OLYMPUS 190 (Japan) в режимі NBI з високою роздільною здатністю HD та SonoScape UR-500 (China) в режимі VIST.

ЕУС виконували за допомогою апарата SonoScape UR-500, доповненою доплерівською V3-системою SonoScape S-60 з радіальним ультразвуковим датчиком, що дозволяло отримати панорамне зображення (360°), перпендикулярне до осі ендоскопа. При проведенні дослідження ендоскопічний ультразвуковий датчик, розташований на дистальному кінці ендоскопа, проводили у стравохід та шлунок. За допомогою компресійної ЕУС-еластографії вимірювали еластичність тканин у режимі реального часу шляхом реєстрації змін кольорових патернів у зображеннях ЕУС після застосування легкого тиску датчиком ЕУС на рівні НСС та нижньої третини стравоходу. Еластографія при ЕУС — це метод візуалізації, який використовується для демонстрації жорсткості тканин: зображення за допомогою кольорової карти (червоний — зелений — синій), на якому тверда тканина показана темно-синім кольором, тканина середньої жорсткості — блакитним та зеленим, середньої м'якості — жовтим, а м'які тканини — червоним.

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

Результати

Відеоезофагогастроуденоскопію проведено у 15 хворих з АС. У всіх хворих виявлено збільшення діаметра стравоходу. Ознаки запалення СО стравоходу виявлено в 3 (20,0 %) випадках. Застійний вміст виявлено у 10 (66,7 %) хворих. Опір при проходженні ендоскопом НСС виявлено у 13 (86,7 %) хворих.

За даними відеоезофагогастроуденоскопії збільшення розмірів шлунка не визначалось. СО шлунка без змін спостерігалась у 9 (60,0 %) випадках. Ознаки запалення та ерозії СО шлунка виявлено у 5 (33,3 %) пацієнтів (рис. 1).

Воротар мав нормальний вигляд у 10 (66,7 %) хворих. Розширення воротаря визначалось у 4 (26,6 %) пацієнтів, спазм — в 1 (6,7 %) випадку.

Таким чином, при виконанні відеоезофагогастроуденоскопії виявлено зміни, що характерні для АС: розширення діаметра стравоходу (100,0 %); застійний вміст у просвіті стравоходу (66,7 %); опір при проходженні ендоскопом НСС (86,7 %). Ці зміни можуть бути основними ендоскопічними маркерами для встановлення діагнозу АС.

Характерною рентгенологічною ознакою АС I стадії була нормальна перистальтика стравоходу, розширення його діаметра до 4 см, з незначним звуженням

дистального відділу, який без зусиль пропускав бар'єву суспензію. Діагностується тільки рентгенологічно. У хворих з АС II стадії при рентгенологічному дослідженні відмічався спазм кардії, розширення стравоходу було від 4 до 6 см. Перистальтичні хвилі помітно послаблювались у міру їх просування до дистальної частини стравоходу. Розкриття звуженого відділу наставало не відразу, а лише за більш тугого заповнення стравоходу. Кардія закривалася до настання повного спорожнення стравоходу від контрастної речовини. Форма веретеноподібна. У хворих з АС III стадії рентгенологічною ознакою було розширення стравоходу від 6 до 8 см, відсутність нормальної перистальтики і безладні скорочення його стінок. Кардія розкривалася тільки при значному заповненні просвіту стравоходу. Повітряна бульбашка шлунка була зменшена або відсутня. Форма колбоподібна. У хворих з АС IV стадії при рентгенологічному дослідженні відмічалася атонія

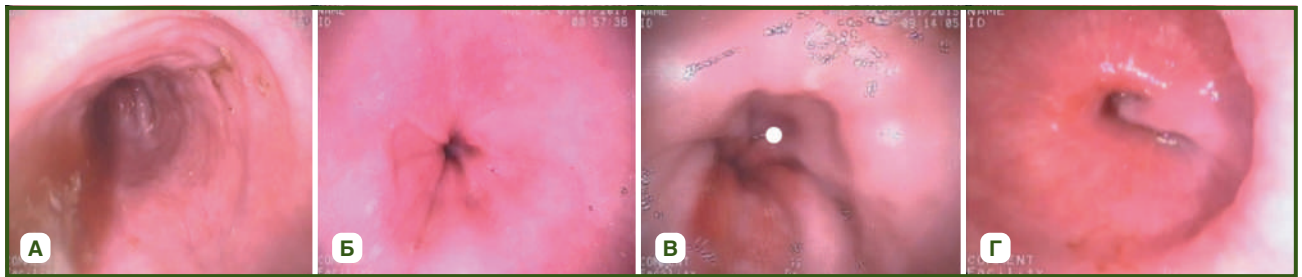


Рисунок 1 — Ендоскопічна картина при АС: А) АС I стадії; Б) АС II стадії; В) АС III стадії; Г) АС IV стадії

Таблиця 1 — Показники вимірювань структур фізіологічної кардії за результатами ЕУС у хворих з АС

Показник	Me (Q1; Q3), n = 15	Норма, мм
Стравохідний отвір діафрагми, мм	25,32 (19,29; 29,43)	23–36
Товщина стінки НСС, мм	5,71 (5,13; 6,41)	< 5
Товщина стінки нижньої третини стравоходу, мм	6,76 (5,57; 7,51)	< 3
Фіброз стінки стравоходу (за даними еластографії), n (%)	4 (26,6)	–
Фіброз НСС (за даними еластографії), n (%)	1 (6,67)	–

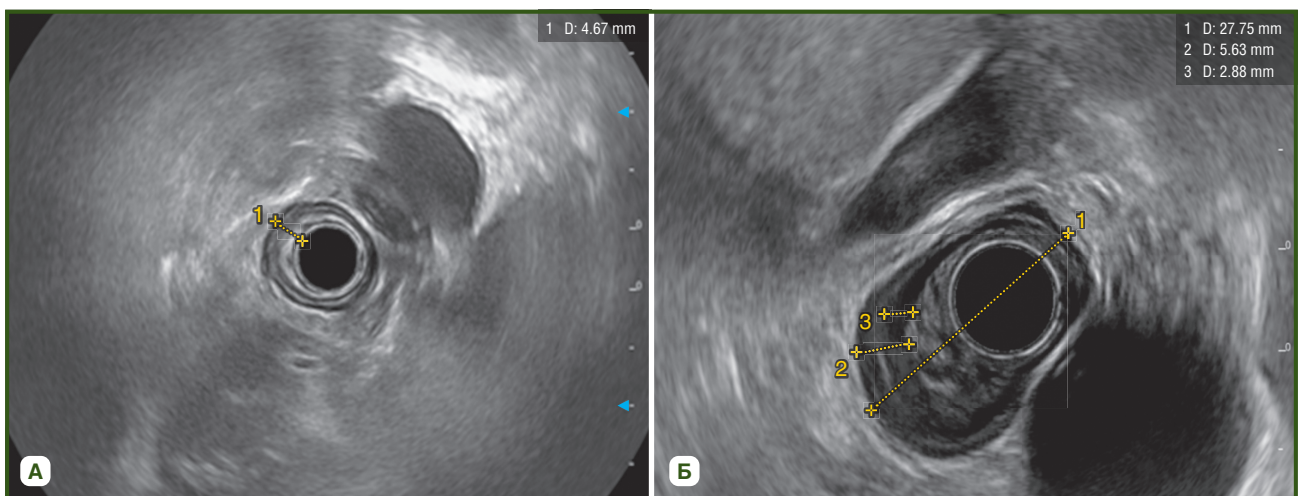


Рисунок 2 — Ехофото: А) потовщення стінки нижньої третини стравоходу у хворого з АС II стадії; Б) потовщення стінки нижньої третини стравоходу у хворого з АС III стадії (діаметр стравоходу збільшений (1), стінка потовщена (2), окремо виміряний потовщений внутрішній циркулярний шар м'язів (3))

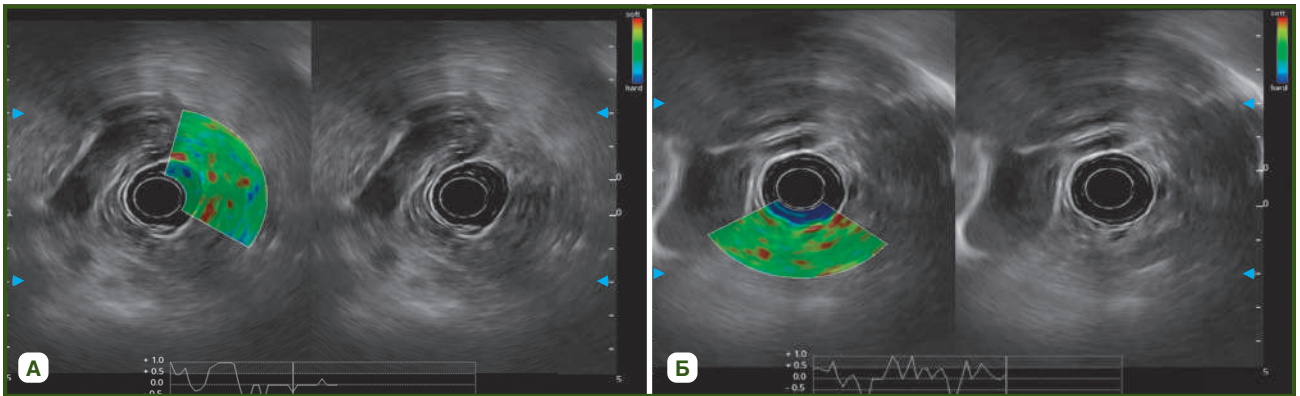


Рисунок 3 — Компресійна ЕУС-еластографія НСС при АС, ехофото: А) ділянка потовщення м'язового шару НСС у пацієнта з АС I стадії; Б) ділянка підвищеної жорсткості (фіброз) НСС у пацієнта з АС III стадії

стравоходу, вкорочення його довжини, різке розширення понад 8 см у діаметрі, як характерна ознака — S-подібне викривлення.

При виконанні рентгенологічного дослідження за перистальтикою і діаметром стравоходу встановлено АС I стадії у 2 (13,3 %) пацієнтів, II стадії — у 5 (33,3 %) пацієнтів, III стадії — у 7 (46,7 %) пацієнтів, IV стадії — в 1 (6,7 %) пацієнта.

При дослідженні ЕУС основними вимірюваними параметрами були: розміри стравохідного отвору діафрагми, товщина НСС, товщина стінки нижньої третини стравоходу та діаметр стравоходу. Додатково застосовувався режим компресійної ЕУС-еластографії для виявлення фіброзних змін стінки стравоходу. Результати вимірювань основних структур фізіологічної кардії за ЕУС при АС наведені у табл. 1.

У всіх пацієнтів спостерігалось потовщення стінки нижньої третини стравоходу на 3 мм та більше (рис. 2).

У разі потовщення при достатній візуалізації кожен шар (слизово-підслизовий, власний м'язовий, який в низці випадків диференціювали на внутрішній циркулярний і зовнішній поздовжній) вимірювали окремо (рис. 2).

За допомогою компресійної еластографії у 7 (46,6 %) пацієнтів виявлено значне потовщення вну-

трішнього циркулярного м'яза НСС від 2,5 до 4,5 мм, у 4 (26,6 %) пацієнтів з АС III та IV стадії виявлено фіброзні зміни нижньої третини стінки стравоходу (рис. 3).

Таким чином, ЕУС при АС дає можливість оцінити розміри стравохідного отвору діафрагми, товщину НСС, товщину стінки нижньої третини стравоходу, а також виявити фіброзні зміни нижньої третини стінки стравоходу та НСС за допомогою компресійної еластографії.

Клінічний випадок — дослідження ЕУС в умовах ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Пацієнт Р., 64 роки.

Пацієнт Р. 12.03.2024 року госпіталізований у відділення хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» з попереднім діагнозом: ахалазія стравоходу III стадії. Супутній діагноз: гіпертонічна хвороба II стадії. Скарги при госпіталізації на утруднення проходження їжі стравоходом, дискомфорт за грудиною, втрата ваги до 15 кг. Анамнез життя: вважає себе хворим близько 3 років, коли з'явилися вищезгадані скарги. Діагноз АС встановлено вперше в поліклінічному відділенні ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Об'єктивний стан без особливостей. Лабораторні дослідження — у межах норми. Результат відеоезофагогастроуденоскопії від 13.03.2024 року: стравохід розширений до 6,4–7,0 см, містить помірну кількість пінистої рідини. Стравохідно-шлункове з'єднання (EGJ) на 40 см від різців, Z-лінія на 40 см, чітка, хіатус на 40 см. CLE немає. В ретрофлексії — кардіальна складка I ступеня. Палісадні судини визначаються, збігаються з Z-лінією. Слизова стравоходу рожева, в дистальному відділі дещо потовщена. Кардія змикається щільно, для апарата прохідна з опором. Висновок: АС III стадії (рис. 4).

За даними рентгенологічного дослідження стравоходу і шлунка з барієвою сумішшю від 12.03.2024 року діагностовано АС III стадії (рис. 5).

ЕУС виконано 13.03.2023 року (система SonoScape UR-500) (рис. 6). При EUS-скануванні: стравохідний отвір діафрагми 19,29 мм (норма 23–36 мм); діаметр просвіту стравоходу у середній третині становить 43,08 мм (норма 23–35 мм), однак цей розмір достовірно визначається при рентгенографії; товщина



Рисунок 4 — Відеоезофагогастроуденоскопія пацієнта Р. з діагнозом АС III стадії

стілки стравоходу у середній третині 6,76 мм (норма < 3 мм); еластографія стінки стравоходу у середній третині: переважання синього кольору з невеликими ділянками зеленого; НСС, візуалізація 1 — так; товщина стінки НСС 6,02 мм (норма < 5 мм). Висновок: спостерігається зменшення діаметра стравохідного отвору діафрагми та потовщення стінки НСС, що вказує на звуження просвіту в цій ділянці. Збільшення просвіту стравоходу у нижній третині є ознакою дилатації стравоходу. При компресійній еластографії потовщення стінки НСС та зміни кольорового патерна здебільшого на синій вказують на потовщення з ознаками фіброзу.

Після виконання ЕУС встановлено, що в обстеженого пацієнта основний діагноз — АС III стадії з ознаками фіброзу НСС, тому пацієнт був направлений на планове оперативне втручання в об'ємі пероральної ендоскопічної міотомії.

Обговорення

Ахалазія стравоходу — це тяжке нервово-м'язове захворювання, яке характеризується порушенням прохідності стравохідно-шлункового переходу та зниженням тону стравоходу, що призводить до прогресуючої дисфагії (порушення акту ковтання) і виникненню ускладнень (езофагіту, порушення харчування і водно-електролітного балансу, кровотечі, легневих ускладнень, раку стравоходу) [1, 18].

За даними світової літератури, в діагностиці АС важливе місце відводять рентгенологічному, ендоскопічному та манометричному дослідженням, результати яких впливають на вибір способу хірургічного лікування [7, 19–21]. Але ці методи не можуть оцінити товщину стінки НСС та нижньої третини стравоходу, виявити фіброзні зміни стінки стравоходу та НСС, що можуть вплинути на вибір способу корекції фізіологічної кардії при АС. Тому у нашому дослідженні додатковим

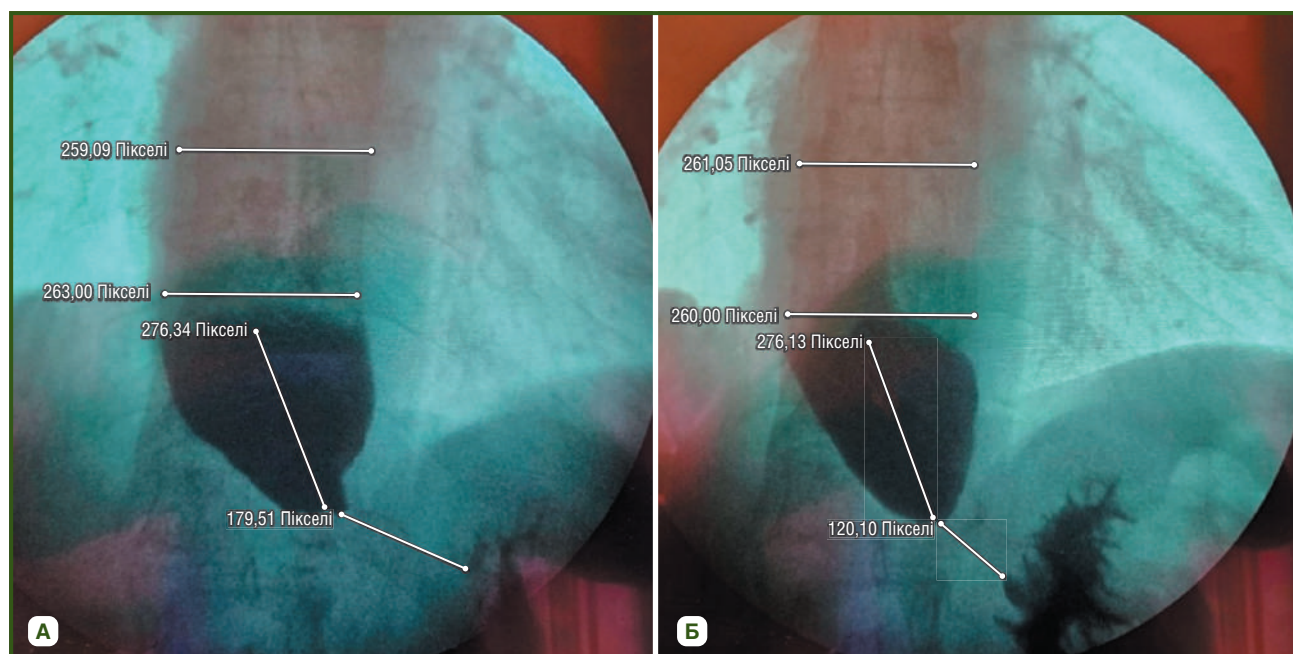


Рисунок 5 — Рентгенограма пацієнта Р. з діагнозом АС III стадії

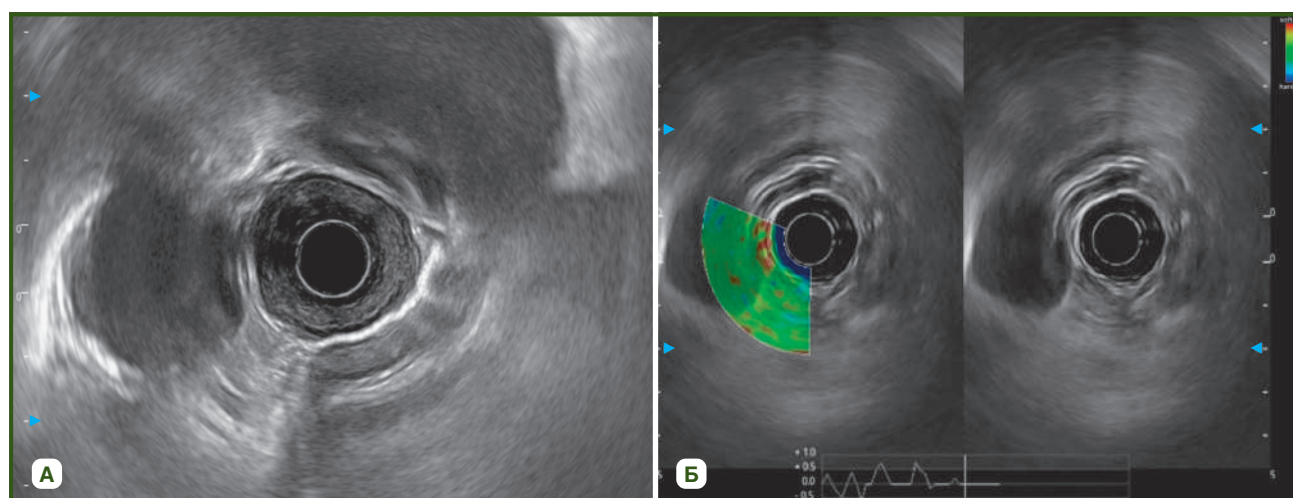


Рисунок 6 — Ехофото пацієнта Р. з АК III типу: А) потовщення стінки нижньої третини стравоходу; Б) ділянка підвищеної жорсткості (фіброз) (власне дослідження)

методом діагностики було застосовано ЕУС. За допомогою ультразвукового відеоендоскопа виконувалась звичайна езофагогастроуденоскопія з оцінкою стану СО та можливих патологічних утворень. На рівні малої кривизни шлунка вмикався режим ЕУС — при скануванні із поступовим просуванням ендоскопа у проксимальному напрямку велася покадрова зйомка акустичного відображення структур фізіологічної кардії та стравоходу. На рівні стравохідного отвору діафрагми, НСС і нижньої третини стравоходу вмикався режим компресійної еластографії. За кольоровим відображенням, а саме за переважанням кольорових патернів синього та зеленого спектрів над зоною інтересу (ніжки діафрагми, НСС, стінка нижньої третини стравоходу) визначали зміни жорсткості, що могли вказувати на наявність фіброзу. Однак протоколу визначення товщини стінки стравоходу на сьогодні не існує. Пороговим значенням товщини стінки стравоходу є 3 мм, що збігається з нашими даними [22]. Площа поперекового перерізу власної м'язової оболонки стравоходу може бути кращим індикатором для оцінки ступеня гіпертрофії, оскільки у деяких людей спостерігається дисоціація між товщиною м'яза та площею поперекового перерізу власної м'язової оболонки. Пацієнти з розширеним та розтягнутим стравоходом можуть мати тонку власну м'язову оболонку НСС, але значну площу поперекового перерізу власної м'язової оболонки через розтягнення стінки стравоходу [22].

На сьогодні ЕУС рекомендовано і при обстеженні пацієнтів з АС, щоб виключити вторинну ахалазію або псевдоахалазію внаслідок навколостравохідного новоутворення.

Патофізіологія АС до кінця не вивчена, а роль м'язових особливостей в прогресуванні і прогнозі захворювання досі не визначена. Тому майбутні дослідження повинні бути направлені на з'ясування етіології захворювання та пояснення механізмів, пов'язаних з його патофізіологією.

Висновки

Встановлено, що ЕУС при АС дає відповіді на питання, на які не відповідають традиційні методи дослідження, а саме дає можливість оцінити низку параметрів (товщину стінок НСС та нижньої третини стравоходу, діаметр стравохідного отвору діафрагми) та виявити структурні зміни (наявність фіброзу), що значно впливає на вибір способу хірургічної корекції фізіологічної кардії при АС.

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

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

Внесок авторів. Бабій О.М., Шевченко Б.Ф. — концепція та дизайн дослідження, редагування тексту; Пролом Н.В. — відбір пацієнтів, виконання ендоско-

пічних досліджень з манометрією, обробка клінічних та статистичних даних, написання статті; Тітова М.В., Тарабаров С.О. — виконання ендоскопічних досліджень з манометрією; Адамська І.М. — проведення анестезіологічного забезпечення.

Список літератури

1. Pesce M., Pagliaro M., Sarnelli G., Sweis R. *Modern Achalasia: Diagnosis, Classification, and Treatment. J Neurogastroenterol Motil.* 2023. № 29(4). P. 419-427. doi: 10.5056/jnm23125. PMID: 37814432; PMCID: PMC10577462.
2. *Achalasia / E. Savarino et al. Nat Rev Dis Primers.* 2022. № 8(1). 28 p. doi: 10.1038/s41572-022-00356-8. PMID: 35513420.
3. Pomenti S., Blackett J.W., Jodorkovsky D. *Achalasia: Diagnosis, Management and Surveillance. Gastroenterol Clin North Am.* 2021. № 50(4). P. 721-736. doi: 10.1016/j.gtc.2021.07.001. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34717867.
4. *Achalasia, from diagnosis to treatment / M. Ribolsi et al. Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023. № 17(1). P. 21-30. doi: 10.1080/17474124.2022.2163236. PMID: 36588469.
5. Cappell M.S., Stavropoulos S.N., Friedel D. *Updated Systematic Review of Achalasia, with a Focus on POEM Therapy. Dig Dis Sci.* 2020. № 65(1). P. 38-65. doi: 10.1007/s10620-019-05784-3. PMID: 31451984.
6. Kahrilas P.J., Ghosh S.K., Pandolfino J.E. *Esophageal motility disorders in terms of pressure topography: the Chicago classification. J Clin Gastroenterol.* 2008. Vol. 42. P. 627-635.
7. Blonski W., Kumar A., Feldman J., Richter J.E. *Timed barium swallow: diagnostic role and predictive value in untreated achalasia, esophagogastric junction outflow obstruction, and non-achalasia dysphagia. Am J Gastroenterol.* 2018. № 113(2). P. 196-203.
8. *Esophageal motility disorders on high-resolution manometry: Chicago classification version 4.0© / R. Yadlapati et al. Neurogastroenterol Motil.* 2021. № 33(1). e14058.
9. *Present status and perspectives of endosonography 2017 in gastroenterology / M. Hocke et al. Korean J Intern Med.* 2018. № 33(1). P. 36-63. doi: 10.3904/kjim.2017.212.
10. Iglesias-Garcia J., de la Iglesia-Garcia D., Lariño-Noia J., Dominguez-Muñoz J.E. *Endoscopic Ultrasound (EUS) Guided Elastography. Diagnostics.* 2023. № 13 (10). P. 1686. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13101686>.
11. *Ендоскопічна ультразвукова сонографія в діагностиці патології шлунково-кишкового тракту / Ю.М. Степанов та ін. Гастроентерологія.* 2021. № 3(55). С. 62-68. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.3.2021.241590>.
12. *Do we need elastography for EUS? / C.F. Dietrich et al. Endosc Ultrasound.* 2020. № 9(5). P. 284-290. doi: 10.4103/eus.eus_25_20. PMID: 32675464; PMCID: PMC7811716.
13. *Endoscopic ultrasonography: Enhancing diagnostic accuracy / J. Iglesias-Garcia et al. Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2022. № 60-61. P. 101808. doi: 10.1016/j.bpg.2022.101808.
14. *Clinical and financial outcomes of per-oral endoscopic myotomy compared to laparoscopic heller myotomy for treatment of achalasia / L. Shally et al. Surg Endosc.* 2022. <https://doi.org/10.1007/s00464-022-09652-6>.
15. *Use and Safety of Per-Oral Endoscopic Myotomy for Achalasia in the US / A.W. Lois et al. JAMA Surg.* 2022 № 157(6). P. 490-497. doi: 10.1001/jamasurg.2022.0807. PMID: 35442413; PMCID: PMC9021980.

16. Comparison of costs and short-term clinical outcomes of per-oral endoscopic myotomy and laparoscopic Heller myotomy / A. Wirsching et al. *Am J Surg.* 2019. № 218(4) P. 706–711. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.07.026. PMID: 31353034.
17. Ендоскопія травного тракту. Норми, патологія, сучасні класифікації / В.Й. Кімакович та ін. Львів: Медицина Світу, 2008. 208 с. ISBN 978-966-7475-22-2.
18. ASGE guideline on the management of achalasia / M.A. Khatab et al. *Gastrointest Endosc.* 2020. № 91(2). P. 213–227.e6. doi: 10.1016/j.gie.2019.04.231. PMID: 31839408.
19. Comparing cost and outcomes between peroral endoscopic myotomy and laparoscopic heller myotomy / M. Attaar et al. *Am J Surg.* 2021 № 222(1). P. 208–213. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.10.037. PMID: 33162014.
20. Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis Comparing Laparoscopic Heller Myotomy, Pneumatic Dilatation, and Peroral Endoscopic Myotomy for Esophageal Achalasia / A. Aiolfi et al. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2020. № 30(2). P. 147–155. doi: 10.1089/lap.2019.0432. PMID: 31364910.
21. Dirks R.C., Kohn G.P., Slater B. SAGES guidelines committee. Is peroral endoscopic myotomy (POEM) more effective than pneumatic dilation and Heller myotomy? A systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2021. № 35(5). P. 1949–1962. doi: 10.1007/s00464-021-08353-w. PMID: 33655443.
22. Endoscopic ultrasound-measured muscular thickness of the lower esophageal sphincter and long-term prognosis after peroral endoscopic myotomy for achalasia / E. Liao et al. *World J Gastroenterology.* 2020. Oct. 14. № 26(38). P. 5863–5873. doi: 10.3748/wjg. V26.i38.5863.

Отримано/Received 03.04.2024

Рецензовано/Revised 14.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.04.2024 ■

Information about authors

Oleksandr Babii, MD, DSc, PhD, Chief Researcher, Head of the Department of Surgery of Digestive Organs, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: Aleksandr_babii@ukr.net; phone: +380 (67) 902-00-42, +380 (562) 27-05-59; <https://orcid.org/0000-0001-7482-684X>

Nataliya Prolom, PhD in Medicine, Head of the Department of Miniinvasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, Senior Research Fellow at the Department of Surgery of Digestive Organs, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: prolom1978@gmail.com; phone: +380 (67) 284-11-07; <https://orcid.org/0000-0001-8134-8735>

Boris Shevchenko, MD, DSc, PhD, Professor, Chief Researcher, Department of Surgery of Digestive Organs, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medicine Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: shebef1945@gmail.com; phone: +380 (50) 362-95-95, +380 (56) 227-05-59; <https://orcid.org/0000-0001-9253-4883>

Maryna Titova, PhD in Medicine, Sonologist Doctor, Research Fellow at the Department of Miniinvasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: titovamarichka@gmail.com; phone: +380 (97) 363-80-66; <https://orcid.org/0000-0001-5182-2635>

Serhiy Tarabarov, PhD in Medicine, Endoscopist Doctor, Department of Miniinvasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: mozya@ua.fm; phone: +380 (67) 794-22-99; <https://orcid.org/0000-0002-5298-5433>

Iryna Adamska, Anesthesiologist, Senior Research Fellow, Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: irina.doc.53@gmail.com; phone: +380 (96) 611-62-35; <https://orcid.org/0000-0001-5170-1411>

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

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

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

O.M. Babii, N.V. Prolom, B.F. Shevchenko, M.V. Titova, S.O. Tarabarov, I.M. Adamska
State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Endoscopic ultrasonography in the assessment of physiological cardia in esophageal achalasia

Abstract. Background. Recently, to assess the physiological cardia in esophageal achalasia (EA), the method of endoscopic ultrasonography (EUS) has been used, which combines the capabilities of two studies, endoscopic and ultrasound, in addition to traditional diagnostic methods, radiography and endoscopy, and allows detecting structural changes in the esophageal wall and lower esophageal sphincter (LES). **Objective:** to determine the role of endoscopic ultrasonography in assessing the state of physiological cardia in esophageal achalasia. **Materials and methods.** In the Department of Digestive Surgery of the SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" in 2023–2024, according to the objectives of the study, 15 patients with EA and 20 practically healthy individuals (control group) were examined. All patients underwent X-ray and endoscopic examination of the oesophagus, stomach, duodenum, and EUS. **Results.** Videoesophagogastrroduodenoscopy revealed changes characteristic of EA: dilation of the esophageal diameter (100.0 %), stagnant contents in the esophageal lumen (66.7 %), resistance to the passage of an endoscope through LES (86.7 %). X-ray revealed EA stage I in 13.3 % of cases by peristalsis and

esophageal diameter, stage II — in 33.3 %, stage III — in 46.7 %, and stage IV — in 6.7 % of cases. When performing EUS, the esophageal hiatus was 19.29 mm (normal 23–36 mm); the esophageal wall thickness in the middle third was 6.76 mm (normal < 3 mm); the LES wall thickness was 6.02 mm (normal < 5 mm). To detect fibrotic changes in the esophageal and the LES wall, compression elastography was used. This method helped reveal a significant thickening of the internal circular muscle of the LES from 2.5 to 4.5 mm in 46.6 % of cases, and in 26.6 %, with EA stage III and IV, fibrotic changes were detected in the lower third of the esophageal wall. **Conclusions.** It has been found that EUS in EA answers questions that are not answered by traditional research methods, namely, it makes it possible to assess a number of parameters (thickness of the walls of the LES and the lower third of the esophagus, diameter of the esophageal hiatus) and identify structural changes (the presence of fibrosis), which significantly affects the choice of a method for a surgical correction of physiological cardia in EA.

Keywords: esophageal achalasia; endoscopic ultrasound; compression elastography

Тутченко М.І.¹, Рудик Д.В.¹, Беседінський М.С.¹, Чуб С.А.¹, Нерущенко Ю.В.²

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

² КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», м. Київ, Україна

Особливості перебігу гепаторенального синдрому при декомпенсованій портальній гіпертензії (клінічний випадок)

Резюме. Гепаторенальний синдром є критичним та потенційно небезпечним для життя ускладненням у пацієнтів із прогресуючим цирозом печінки, який характеризується розвитком ниркової дисфункції за відсутності основної структурної патології нирок [1]. Незважаючи на деякі обнадійливі дослідження фармакологічних методів лікування, розвиток гепаторенального синдрому у людей з цирозом печінки віщує невтішний прогноз, оскільки ниркова недостатність зазвичай необоротна, якщо не буде виконана трансплантація печінки. Мета роботи — продемонструвати на прикладі клінічного випадку особливості перебігу гепаторенального синдрому та методику його успішного лікування. У статті описаний клінічний випадок розвитку гепаторенального синдрому в післяопераційному періоді у жінки 54 років, яка була госпіталізована в ургентному порядку з кровотечею з варикозно розширених вен стравоходу. В анамнезі діагностований цироз печінки, асоційований з HCV та тромбозом ворітної вени, синдром портальної гіпертензії, кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу, асцит. Після стабілізації гемодинамічних показників хворій виконано операцію портоазигального роз'єднання, що передбачала деваскуляризацію дистального відділу стравоходу, проксимального відділу шлунка, апаратну трансекцію стравоходу. Перша доба післяопераційного періоду ускладнилась розвитком гепаторенального синдрому. Тільки своєчасна діагностика гепаторенального синдрому при декомпенсованій портальній гіпертензії з усуненням патофізіологічних компонентів патологічного процесу дозволяє здійснити корекцію цієї складної патології. При дренаванні асциту можлива детоксикація організму, що дозволяє частково компенсувати порушену функцію нирок. Замісна альбуміноterapia дозволяє підтримати осмотичний баланс організму.

Ключові слова: гепаторенальний синдром; цироз печінки; портальна гіпертензія; асцит; альбумін

Гепаторенальний синдром (ГРС) є тяжким ускладненням, що клінічно проявляється нирковою недостатністю і вражає понад 40 % хворих з декомпенсованими хронічними захворюваннями печінки і асцитом [2]. Патолофізіологічний каскад, який призводить до розвитку цього синдрому, пов'язаний з перерозподілом крові в спланхнічній системі, що позначається на зменшенні ефективного об'єму циркулюючої крові, який не врівноважується компенсаторними механізмами організму і, як наслідок, призводить до зниження швидкості клубочкової фільтрації [3, 4]. З огляду на певні труднощі у визначенні ниркової дисфункції у пацієнтів з цирозом та асцитом, ймовірно, що і частота її поширеність гепаторенального синдрому набагато більші, ніж очікувалося [5].

Незважаючи на деякі обнадійливі дослідження фармакологічних методів лікування, розвиток ГРС віщує невтішний прогноз, оскільки ниркова недостатність зазвичай необоротна, якщо не буде виконана трансплантація печінки, що є остаточним методом лікування пацієнтів з цирозом печінки [6].

Клінічне спостереження

Жінка К., 54 роки, була госпіталізована в КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги», 1 хірургічне відділення, з приводу шлунково-кишкової кровотечі, яка супроводжувалась зниженням гемоглобіну до 50 г/л та потребувала реанімаційної підтримки. При ендоскопічному обстеженні виявлені

варикозно розширені вени стравоходу третього ступеня з активною кровотечею, що слугувало показанням для встановлення зонду Блекмора.

У 2020 році пацієнтка проходила лікування гепатиту С (НСV, генотип 2b/2c) у клініці інфекційних захворювань з позитивним результатом, підтвердженим ерадикацією вірусу. В подальшому неодноразово отримувала лікування, спрямоване на поліпшення функції печінки. Другий епізод шлунково-кишкової кровотечі мав місце впродовж останніх 3 місяців.

Сонографічне обстеження свідчило про наявність дифузних змін у печінковій паренхімі, що відповідало цирозу, ознак портальної гіпертензії, спленомегалії, по-

рушення кровотоку в портальній вені внаслідок тромбозу, асцити. В акустичному зображенні нирок патології не виявлено. Тяжкість стану хворої за шкалою Child-Pugh становила 10 балів, MELD — 14 балів, MELD Na — 18 балів. Після першої кровотечі було проведено лігування вариксів та призначено бета-блокатори, які хвора приймала постійно. Через 3 місяці виник рецидив кровотечі, яку було зупинено встановленням зонда Блекмора.

Комп'ютерна томографія дозволила виявити зміни в портальному колекторі органів черевної порожнини. На рис. 1 наведені дані комп'ютерної томографії з підсиленням, зображено портальний колектор з колатералами, зумовленими портальною гіпертензією.

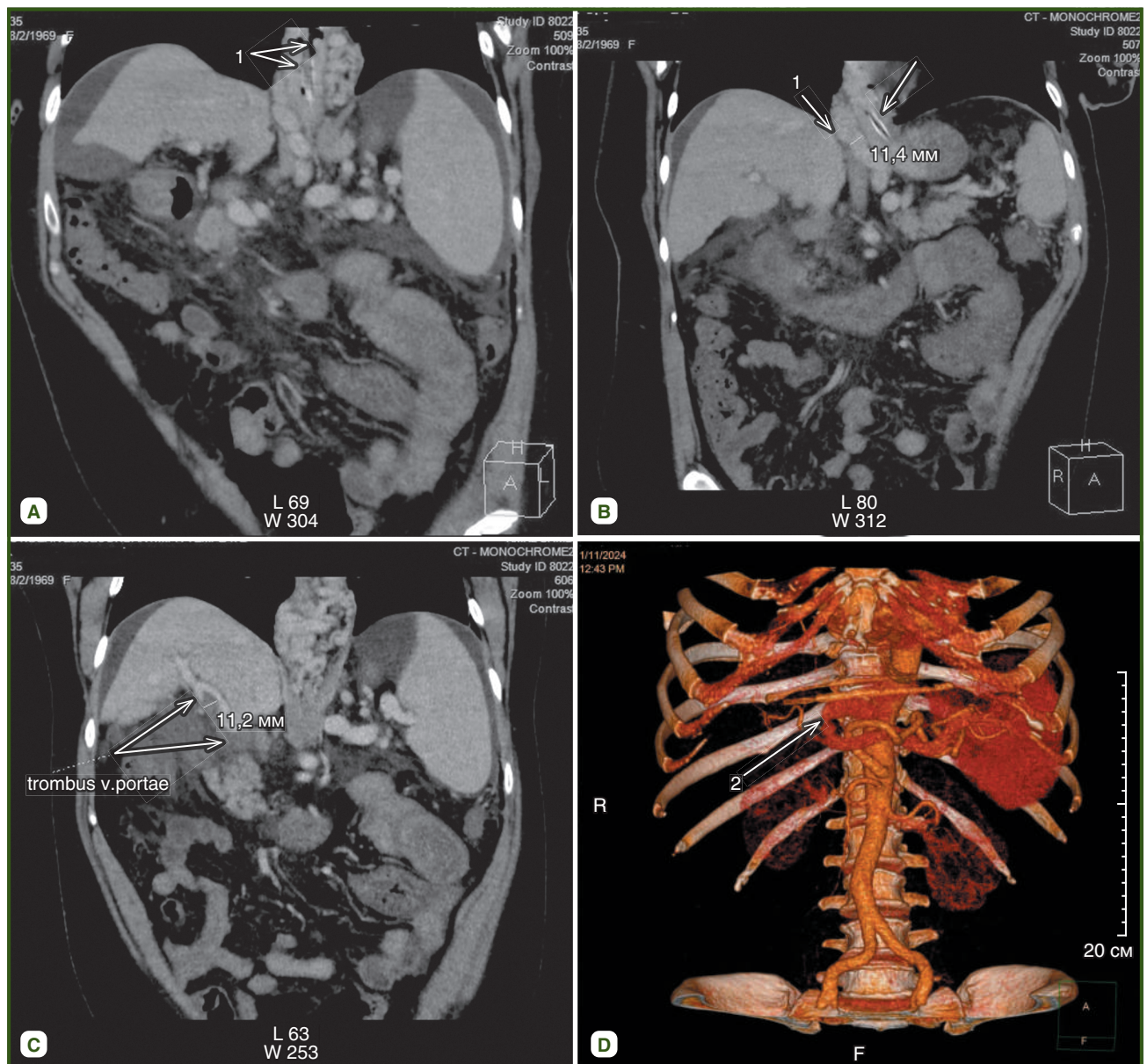


Рисунок 1 — Аксіальна посилена комп'ютерна томографія органів черевної порожнини у фазі портальної вени демонструє: А — варикозно розширені вени стравоходу, які візуалізуються у вигляді тубулярних структур з нерівним контуром (стрілочка), що випинаються у просвіт стравоходу; В — розширена параезофагеальна вена до 11,4 мм (зелена стрілка) та наявність зонда Блекмора в стравоході (синя стрілка); С — тромбована ворітна вена та тромбована на 60 % просвіту верхня брижова вена; D — 3D-реконструкція, візуалізується розширена до 2 см коронарна вена, що є основною аферентною судиною, яка скидає кров у ВРВ стравоходу

Таким чином, за даними анамнезу та додаткових методів обстеження, у пацієнтки була встановлена портальна гіпертензія, зумовлена двома патогенетичними механізмами, а саме синусоїдальним у вигляді цирозу печінки, сформованого вірусним гепатитом С, та пресинусоїдальним — тромбозом портальної і верхньої брижової вен, тобто синусоїдально-пресинусоїдальним.

У зв'язку з неодноразовою кровотечею та високим ризиком її рецидиву хвора була оперована. Виконане портозигальне роз'єднання, яке полягало в девакуляризації дистального відділу стравоходу, проксимального відділу шлунка, перев'язці коронарної вени (основної аферентної судини, за даними КТ, що постачала кров у варикозно розширені вени стравоходу), та апаратній трансекції абдомінального відділу стравоходу. Інтраопераційний період супроводжувався гіпотонією та необхідністю кардіотонічної підтримки. Інтраопераційні дані лапароскопічної ревізії: печінка розмірами 20 × 15 см, з явищами великовузлового цирозу, селезінка 15 × 10 см без периспленічних зрощень з діафрагмою, великі множинні екстраоргани венозні колатералі, асцит. Операція завершена дрениванням черевної порожнини.

У першу добу післяопераційного періоду спостерігали олігурію (< 400 мл/24 год), зростання креатиніну крові з 60 до 123 ммоль/л за добу, при видаленні асцитичної рідини за добу в межах 2,5 літра та показниках альбуміну 22–24 ммоль/л. Загальний аналіз сечі з мікроскопією не виявив протеїнурії та мікрогематурії, що дало можливість виключити ниркову патологію. Отже, таке зростання креатиніну слугувало підставою для початку лікування ГРС.

На 2–6 добу післяопераційного періоду при добовій внутрішньовенній інфузії 2,5 л та ентеральному харчуванні 500 мл добові показники діурезу залишалися в межах 350–400 мл, тоді як креатинін крові поступово знижувався до 79 ммоль/л, а в асцитичній рідині збільшився до 78 ммоль/л, при видаленні асцитичної рідини до 2 л за добу.

На 7–9 день післяопераційного періоду діурез становив 500–850 мл на добу, кількість видаленої асцитичної рідини по дренажу знизилась до 1,5 літра з концентрацією креатиніну в плазмі в межах 60 ммоль/л, а в асцитичній рідині становила 66 ммоль/л. Після видалення дренажу та призначення діуретиків виділення асцитичної рідини припинилося на 14 день.

Післяопераційна підтримка стабільності осмотичного статусу забезпечувалась внутрішньовенним введенням 20% альбуміну з розрахунку 1 г альбуміну на 1 кг маси тіла впродовж 2 діб, а в подальшому 8 г на 1 л асцитичної рідини впродовж 11 діб та пероральним прийомом білкових сумішей. Терліпресин хворій не призначали у зв'язку з наявністю ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби. Динаміка показників хворої наведена в табл. 1.

Таким чином, цей клінічний випадок свідчить про початок виникнення ГРС у хворої з синусоїдально-пресинусоїдальною портальною гіпертензією з наявністю додаткового компенсаторного механізму у вигляді видалення креатиніну з організму не нирковою складовою, а за допомогою лімфатично-асцитичного компонента шляхом післяопераційного тривалого дренивання черевної порожнини.

Особливості механізму розвитку ГРС у цьому клінічному спостереженні полягали в тому, що евакуація асцитичної рідини з черевної порожнини відповідала характеру терапевтичного парацентезу, тоді як мала місце ниркова вазоконстрикція з характерною олігурією при спланхнічній вазодилатації, яка спостерігається при ГРС. Дослідження креатиніну в асцитичній рідині дозволило зрозуміти додатковий компенсаторний механізм розвитку патологічного процесу, коли лімфатична система забезпечує виведення продуктів метаболізму, які через відсутність реабсорбції лімфи у вигляді асцитичної рідини евакуюються з організму, у цьому випадку — шляхом післяопераційного дренивання черевної порожнини.

Контроль асцитичної рідини на нейтрофіліоз та бактеріальну забрудненість за умови антибактеріальної терапії свідчив про відсутність септичного компонента в черевній порожнині. Сечовий катетер дозволяв адекватно контролювати об'єм сечовиділення в погодинному режимі.

Таким чином, у цьому випадку механізм розвитку ГРС доповнювався особливостями лімфатичної компенсації, яка полягала в дезінтоксикаційній функції лімфи, та вилученням креатиніну з інтерстиціального простору завдяки післяопераційному дрениванню, без залучення до цього процесу нирок, у яких ангіоспазм зумовлював олігурію, що і стало альтернативним методом лікування ГРС у цієї пацієнтки.

Варикозна кровотеча, що становила загрозу життю хворої, була усунена оперативним втручанням, тоді як порушення спланхнічної гемодинаміки потребувало подальшої патогенетично обґрунтованої корекції.

Таблиця 1 — Динаміка показників хворої до операції та з 1 по 14 післяопераційну добу (п/о доба)

Показник	До операції	1 п/о доба	2 п/о доба	4 п/о доба	7 п/о доба	9 п/о доба	11 п/о доба	14 п/о доба
Діурез, мл	1100	350	390	400	500	850	980	1250
Асцит, мл	–	2500	2100	2000	1900	1500	1100	–
Загальний білірубін сироватки крові, мкмоль/л	39,8	48,6	36,9	48,1	30,3	24,6	28,5	22,7
Альбумін сироватки крові, г/л	30	24	26	28	31	33	35	38
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	60	123	109	79	76	60	63	40
Креатинін в асцитичній рідині, мкмоль/л	–	89	76	78	51	66	56	–

Обговорення

Патогенез ГРС не повністю вивчений, але характерною його ознакою є порушення системної гемодинаміки, активація вазоконстрикторних систем з екстремальною вазоконстрикцією ниркової артерії, що призводить до зниження ниркового кровотоку із прогресивним зменшенням швидкості клубочкової фільтрації, яке не реагує на збільшення об'єму інфузії [7, 8]. Особливістю ГРС є не тільки нормальний гістологічний вигляд, але й часте відновлення нормальної ниркової функції після трансплантації печінки, що робить ГРС унікальним патологічним розладом, який дає можливість вивчати взаємодію між вазоконстрикторною та вазодилаторною системами в нирковій циркуляції [9].

Розвиток ГРС найчастіше спричиняється провокуючими факторами. Найпоширенішими тригерними механізмами є варикозна кровотеча, спонтанний бактеріальний перитоніт, великий за обсягом парацентез асцитичної рідини без заміщення плазмоекспандерами, використання β -адреноблокаторів [10].

Діагностичні критерії ГРС та гострого ураження нирок змінювалися впродовж останніх 10 років. Так, у минулому класифікація поділяла ГРС на швидко прогресуючий ГРС 1 типу і повільно прогресуючий ГРС 2 типу [11]. При цьому стандартом для діагностики ГРС був рівень креатиніну в сироватці крові, що перевищував 221 мкмоль/л. Однак такий високий показник сироваткового креатиніну, необхідний для діагностики, вже свідчить про пізню стадію ниркової недостатності, що відтермінує початок лікування і, відповідно, знижує шанси на відновлення ниркової функції [2, 11]. Саме тому і виникла необхідність змінити діагностичні критерії ГРС.

Таким чином, у нових настановах стандарт абсолютного значення креатиніну сироватки крові для діагностики ГРС було скасовано. Єдиним критерієм ГРС є збільшення сироваткового креатиніну більше ніж на 26 мкмоль/л протягом 48 годин або підвищення рівня креатиніну сироватки $\geq 1,5$ раза від вихідного рівня, що дає змогу діагностувати та почати лікування ГРС швидше, ніж раніше [1].

ГРС було запропоновано рекласифікувати як гепаторенальний синдром — гостру ниркову недостатність (ГРС-ГНН), що визначається підвищенням сироваткового креатиніну на 30 мкмоль/л менше ніж за 48 годин або збільшенням сироваткового креатиніну на 50 % від стабільного базового рівня протягом 3 місяців [12].

Включення діурезу до діагностичних критеріїв ГРС-ГНН, як і в інших популяціях пацієнтів, не було загальноприйнятим спільнотою гепатологів для пацієнтів із цирозом печінки, незважаючи на те, що олігурія у цієї категорії хворих, як було показано, негативно впливає на госпітальну летальність [13]. Це пов'язано з тим, що у пацієнтів із цирозом печінки та асцитом зазвичай знижується виділення сечі, пов'язане з надмірною затримкою натрію та води в нирках, що ускладнює оцінку ступеня ураження нирок лише за критеріями виділення сечі [2]. Незважаючи на те, що олігурія не включена в поточне визначення ГРС-ГНН у пацієнтів з цирозом печінки, група експертів (2019) запропонувала відно-

вити цей критерій на основі висновків про те, що зменшення кількості сечі все ще має суттєве прогностичне значення [4]. Таким чином, незалежно від будь-якого підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, зменшення виділення сечі або розвиток анурії слід розглядати як ГНН у пацієнтів з цирозом печінки, доки не буде доведено протилежне, адже діагноз ГРС-ГНН є одним із діагнозів виключення. Ключовим компонентом у діагностиці ГРС є виключення структурного ураження паренхіми нирок, що залежить від мікроскопії сечі та екскреції натрію із сечею, інші вимоги включають відсутність шоку, протеїнурії (> 500 мг/добу), мікрогематурії (> 50 еритроцитів на полі високої потужності), а також нормальну морфологію нирок на УЗД [14]. Пацієнти з ГРС-ГНН не реагують на збільшення об'єму інфузії, тому рівень сироваткового креатиніну або залишається незмінно високим, або продовжує зростати, незважаючи на ці заходи [2].

Також нещодавно було досліджено кілька біомаркерів, як-от сироватковий цистатин С, ліпокалін, асоційований з нейтрофільною желатиназою (N-GAL), інтерлейкін-18 (IL-18) і молекула пошкодження нирок 1 (KIM-1), які можуть бути корисними для диференціальної діагностики гострої ниркової недостатності та відігравати важливу роль у прогнозуванні відповіді на лікування ГРС [15–19]. Водночас клінічна корисність цих біомаркерів залишається сумнівною через обмежену доступність для клінічного застосування [2].

Консервативне лікування ГРС-ГНН передбачає перш за все відновлення еуволемії при припиненні дії всіх нефротоксичних агентів [20]. Використання альбуміну як ідеального плазмоекспандера патогенетично обґрунтовано і рекомендується різними науковими товариствами з вивчення печінки, окрім того, він має інші позитивні ефекти, як-от антиоксидантні, імуномодуючі та ендотеліально-стабілізуючі властивості [21, 22].

Другий механізм лікування ГРС спрямований на подолання спланхнічної вазодилатації, що досягається використанням вазоконстрикторів. На сьогодні терліпресин є вазопресином з найбільш переконливими механізмами щодо успіху лікування ГРС, і, як було показано, терліпресин поліпшує ймовірність оборотного розвитку ГРС без діалізу та 10-денного виживання порівняно з плацебо (29,1 проти 15,8 %; $P = 0,012$) [23, 24]. Можливими побічними ефектами терліпресину є діарея та біль у животі, про які повідомляється приблизно у 10–20 % пацієнтів, але більш серйозні ускладнення пов'язані із ризиком розвитку інфаркту міокарда та кишкової ішемії з частотою 2–13 %. Тому терліпресин не рекомендується призначати хворим, які мають в анамнезі серцево-судинні захворювання [25].

Хоча лікування ГРС-ГНН із застосуванням вазоконстрикторів у поєднанні з розчином альбуміну поліпшує результати лікування, що було доведено в багатоцентровому дослідженні, але прогноз залишається поганим без трансплантації печінки [24].

Таким чином, ГРС залишається складною та недостатньо зрозумілою в плані діагностики, лікування і патологіології проблемою ускладненої портальної гіпертензії, потребує подальшого вивчення.

Висновки

Своєчасна діагностика розвитку ГРС при декомпенсованій портальній гіпертензії з усуненням патофізіологічних компонентів патологічного процесу дозволяє здійснити корекцію цієї складної патології. Асцитичний компонент детоксикації організму здатний частково компенсувати порушену функцію нирок. Замісна альбумінотерапія підтримує осмотичний і дезінтоксикаційний баланс організму. Видалення асцитичної рідини шляхом дренування черевної порожнини в поєднанні з інфузійною терапією розчином альбуміну виявилось альтернативним варіантом лікування гепаторенального синдрому у 54-річної хворої, госпіталізованої з гострою кровотечею з варикозно розширених вен стравоходу на тлі синусоїдально-пресинусоїдальної портальної гіпертензії.

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

Інформація про фінансування. Дослідження виконане в рамках НДР кафедри хірургії стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Застосування новітніх технологій в невідкладній абдомінальній хірургії». Державна реєстрація № 0116U000121.

Внесок авторів. Тутченко М.І. — концепція та дизайн дослідження, редагування статті, остаточне затвердження статті; Рудик Д.В. — концепція та дизайн дослідження, написання статті, аналіз та інтерпретація даних, остаточне затвердження статті; Беседінський М.С. — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, редагування статті; Чуб С.Л. — аналіз та інтерпретація даних, редагування статті; Нерущенко Ю.В. — збір даних, аналіз та інтерпретація даних.

Список літератури

- Choi JC, Yoo JJ. [Hepatorenal Syndrome]. *Korean J Gastroenterol.* 2023 Nov 25;82(5):224-232. *Korean.* doi: 10.4166/kjg.2023.108. PMID: 37997218.
- Bera C, Wong F. Management of hepatorenal syndrome in liver cirrhosis: a recent update. *Therap Adv Gastroenterol.* 2022 Jun 14;15:17562848221102679. doi: 10.1177/17562848221102679. PMID: 35721838; PMCID: PMC9201357.
- Belcher JM. Hepatorenal Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Med Clin North Am.* 2023 Jul;107(4):781-792. doi: 10.1016/j.mcna.2023.03.009. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37258014.
- Angeli P, Garcia-Tsao G, Nadim MK, Parikh CR. News in pathophysiology, definition and classification of hepatorenal syndrome: A step beyond the International Club of Ascites (ICA) consensus document. *J Hepatol.* 2019 Oct;71(4):811-822. doi: 10.1016/j.jhep.2019.07.002. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31302175.
- Jung CY, Chang JW. Hepatorenal syndrome: Current concepts and future perspectives. *Clin Mol Hepatol.* 2023 Oct;29(4):891-908. doi: 10.3350/cmh.2023.0024. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37050843; PMCID: PMC10577351.
- Juanola A, Solà C, Toapanta D, Ginès P, Solà E. Monitoring Renal Function and Therapy of Hepatorenal Syndrome Patients with Cirrhosis. *Clin Liver Dis.* 2021 May;25(2):441-460. doi: 10.1016/j.cld.2021.01.011. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33838860.
- Loftus M, Brown RS Jr, El-Farra NS, Owen EJ, Reau N, Wadei HM, Bernstein D. Improving the Management of Hepatorenal Syndrome-Acute Kidney Injury Using an Updated Guidance and a New Treatment Paradigm. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2023 Sep;19(9):527-536. PMID: 37771795; PMCID: PMC10524408.
- Balcar L, Tonon M, Semmler G, et al. Baveno Cooperation: an EASL consortium. Risk of further decompensation/mortality in patients with cirrhosis and ascites as the first single decompensation event. *JHEP Rep.* 2022 Jun 3;4(8):100513. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100513. PMID: 35845294; PMCID: PMC9284386.
- Simonetto DA, Gines P, Kamath PS. Hepatorenal syndrome: pathophysiology, diagnosis, and management. *BMJ.* 2020 Sep 14;370:m2687. doi: 10.1136/bmj.m2687. PMID: 32928750.
- Yoon KT, Liu H, Lee SS. β -blockers in advanced cirrhosis: More friend than enemy. *Clin Mol Hepatol.* 2021 Jul;27(3):425-436. doi: 10.3350/cmh.2020.0234. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33317244; PMCID: PMC8273637.
- Flamm SL, Wong F, Ahn J, Kamath PS. AGA Clinical Practice Update on the Evaluation and Management of Acute Kidney Injury in Patients With Cirrhosis: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022 Dec;20(12):2707-2716. doi: 10.1016/j.cgh.2022.08.033. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36075500.
- Wong F. The evolving concept of acute kidney injury in patients with cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Dec;12(12):711-9. doi: 10.1038/nrgastro.2015.174. Epub 2015 Oct 20. PMID: 26484442.
- Amathieu R, Al-Khafaji A, Sileanu FE, Foldes E, DeSensi R, Hilmi I, Kellum JA. Significance of oliguria in critically ill patients with chronic liver disease. *Hepatology.* 2017 Nov;66(5):1592-1600. doi: 10.1002/hep.29303. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28586126.
- Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Sep 13;4(1):23. doi: 10.1038/s41572-018-0022-7. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Oct 15;4(1):33. PMID: 30213943.
- Lee HA, Seo YS. Current knowledge about biomarkers of acute kidney injury in liver cirrhosis. *Clin Mol Hepatol.* 2022 Jan;28(1):31-46. doi: 10.3350/cmh.2021.0148. Epub 2021 Aug 2. PMID: 34333958; PMCID: PMC8755473.
- Gambino C, Piano S, Stenico M, et al. Diagnostic and prognostic performance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology.* 2023 May 1;77(5):1630-1638. doi: 10.1002/hep.32799. Epub 2023 Apr 17. PMID: 36125403; PMCID: PMC10113003.
- Allegretti AS, Solà E, Ginès P. Clinical Application of Kidney Biomarkers in Cirrhosis. *Am J Kidney Dis.* 2020 Nov;76(5):710-719. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.016. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32622560.
- Singapura P, Ma TW, Sarmast N, et al. Estimating Glomerular Filtration Rate in Cirrhosis Using Creatinine-Based and Cystatin C-Based Equations: Systematic Review and Meta-Analysis. *Liver Transpl.* 2021 Nov;27(11):1538-1552. doi: 10.1002/lt.26216. Epub 2021 Aug 1. PMID: 34143570.
- Allegretti AS, Parada XV, Endres P, et al. HRS-HARMONY study investigators. Urinary NGAL as a Diagnostic and Prognostic Marker for Acute Kidney Injury in Cirrhosis: A Prospective Study. *Clin Transl Gastroenterol.* 2021 May 11;12(5):e00359. doi: 10.14309/ctg.0000000000000359. PMID: 33979307; PMCID: PMC8116001.
- Ranasinghe IR, Sharma B, Bashir K. Hepatorenal Syndrome. 2023 Aug 8. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls*

Publishing; 2024 Jan—. PMID: 28613606. Fvailable from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430856/>. Accessed: April 02, 2024.

21. Biggins SW, Angeli P, Garcia-Tsao G, et al. Diagnosis, Evaluation, and Management of Ascites, Spontaneous Bacterial Peritonitis and Hepatorenal Syndrome: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2021 Aug;74(2):1014-1048. doi: 10.1002/hep.31884. PMID: 33942342.

22. Bernardi M, Angeli P, Claria J, et al. Ibumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. *Gut*. 2020 Jun;69(6):1127-1138. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318843. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32102926; PMCID: PMC7282556.

23. Mohamed MMG, Rauf A, Adam A, Kheiri B, Lacasse A, El-Halawany H. Terlipressin effect on hepatorenal syndrome: Updated meta-analysis of randomized controlled trials. *JGH Open*. 2021 Jul

1;5(8):896-901. doi: 10.1002/jgh3.12600. PMID: 34386597; PMCID: PMC8341180.

24. Wong F, Pappas SC, Curry MP, et al. CONFIRM Study Investigators. Terlipressin plus Albumin for the Treatment of Type 1 Hepatorenal Syndrome. *N Engl J Med*. 2021 Mar 4;384(9):818-828. doi: 10.1056/NEJMoa2008290. PMID: 33657294.

25. Tapper EB, Parikh ND. Diagnosis and Management of Cirrhosis and Its Complications: A Review. *JAMA*. 2023 May 9;329(18):1589-1602. doi: 10.1001/jama.2023.5997. PMID: 37159031; PMCID: PMC10843851.

Отримано/Received 07.04.2024

Рецензовано/Revised 18.04.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.04.2024 ■

Information about authors

Mykola I. Tutchenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery, Faculty of Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: tutchenko@ukr.net; phone: +380 (67) 788-35-72; <https://orcid.org/0000-0002-5050-6494>

Diana V. Rudyk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery, Faculty of Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: Dianavrudyk@ukr.net; phone: +380 (63) 859-11-78; <https://orcid.org/0000-0001-9736-3614>

Mykola S. Besedinskyi, Assistant, Department of Surgery, Faculty of Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: mr.besedinskyi@gmail.com; phone: +380 (67) 282-08-92; <https://orcid.org/0009-0009-8618-1458>

Serhii L. Chub, PhD-student, Laboratory Assistant, Department of Surgery, Faculty of Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: chub.mil.doc@gmail.com; phone: +380 (93) 076-68-68; <https://orcid.org/0000-0001-6489-7345>

Yurii V. Nerushchenko, Endoscopist-Surgeon Doctor, Department of Endoscopic Diagnostics and Mini-invasive Surgery, Communal non-commercial enterprise "Kyiv City Clinical Emergency Hospital", Kyiv, Ukraine; e-mail: lev15011991@com.ua; phone: +380 (96) 928-67-10; <https://orcid.org/0009-0001-4498-9207>

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. Research of the University within the framework of the NDR of the Department of Dental Surgery, Faculty of the National Medical University named after O.O. Bogomolets "Investigation of new technologies in non-specialty abdominal surgery". State registration No. 0116U000121.

Authors' contribution. Tutchenko M.I. — concept and design of research, editing of statistics, residual confirmation of statistics; Rudyk D.V. — concept and design of research, writing of statistics, analysis and interpretation of data, final confirmation of statistics; Besedinskyi M.S. — collection of data, analysis and interpretation of data, editing of statistics; Chub S.L. — analysis and interpretation of data, editing of statistics; Nerushchenko Yu.V. — collection of data, analysis and interpretation of data.

M.I. Tutchenko¹, D.V. Rudyk¹, M.S. Besedinskyi¹, S.L. Chub¹, Yu.V. Nerushchenko²

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Communal Non-Commercial Enterprise "Kyiv City Clinical Emergency Hospital", Kyiv, Ukraine

Features of the course of hepatorenal syndrome in decompensated portal hypertension (case report)

Abstract. Hepatorenal syndrome is a critical and potentially life-threatening complication in patients with advanced liver cirrhosis, characterized by the development of renal dysfunction in the absence of underlying structural kidney disease. Despite some encouraging studies of pharmacological treatments, the development of hepatorenal syndrome in people with cirrhosis implies a poor prognosis, as renal failure is usually irreversible unless a liver transplantation is performed. The purpose is to show the peculiarities of hepatorenal syndrome and the method of its successful treatment. The article describes a clinical case of hepatorenal syndrome in the postoperative period in a 54-year-old woman who was hospitalized urgently with bleeding esophageal varices. She has a history of liver cirrhosis associated with HCV and portal vein thrombosis, portal hypertension syndrome, bleeding

esophageal varices, ascites. After stabilization of hemodynamic parameters, the patient underwent a portoazygous disconnection, which included devascularization of the distal esophagus, proximal stomach, and esophageal transection. The first day of the postoperative period was complicated by the development of hepatorenal syndrome. Only its timely diagnosis in decompensated portal hypertension, with the elimination of pathophysiological components of the pathological process, allows correcting this complex pathology. When draining ascites, detoxification of the body is possible, which makes it possible to partially compensate for impaired kidney function. Albumin replacement therapy helps maintain osmotic balance.

Keywords: hepatorenal syndrome; liver cirrhosis; portal hypertension; ascites; albumin

УДК 616.348-002.44-092

Дорофеев А.Е.

Національний університет охорони здоров'я ім. П.Л. Шупіка, м. Київ, Україна

До питання оптимізації діагностики неспецифічного виразкового коліту та можливості покращання лікування

Резюме. В огляді розглядаються методи оцінки активності неспецифічного виразкового коліту (НВК). Згідно з результатами досліджень, найчастіше для моніторингу активності захворювання використовують індекс активності виразкового коліту (UCDAI) або клінічну оцінку за шкалою Мейо. Американська гастроентерологічна асоціація (2019) рекомендує враховувати активність НВК за критеріями Truelove і Witts або за шкалою Мейо. Для мінімізації активності захворювання й ефективного лікування НВК прийнята стратегія treat to target (T2T), яка передбачає визначення мети або завдання, що має бути досягнуте за допомогою терапії, з подальшою її оптимізацією та регулярним моніторингом у контексті індивідуальних потреб пацієнта. Для оптимізації терапії рекомендується призначення препарату Пентаса® з незалежним від рН вивільненням месалазину, завдяки чому відсутня потреба в додатковому призначенні засобів, які знижують кислотність (інгібітори протонної помпи, антагоністи H₂-рецепторів). У дослідженнях продемонстровано, що використання Пентаси® забезпечує зменшення на 24,6 % рівня загострення порівняно з препаратами 5-аміносаліцилової кислоти із залежним рН-вивільненням.

Ключові слова: неспецифічний виразковий коліт; оцінка активності; T2T; лікування; Пентаса®

У медичній літературі та клінічній практиці можна зустріти велику кількість різноманітних визначень «легкої» та «помірної» активності захворювання при неспецифічному виразковому коліті (НВК), які не мають жодної стандартизації. Тоді як для моніторингу і стандартизації оцінки клінічної активності НВК було розроблено кілька методик, до яких належать: UCDAI (індекс активності виразкового коліту), критерії Truelove і Witts для тяжкого перебігу захворювання, MCS і MMDAI (клінічна шкала Мейо), CAI (індекс клінічної активності), UCEIS (ендоскопічний індекс тяжкості виразкового коліту).

Нещодавно був проведений систематичний огляд літератури з метою визначення показників активності НВК, що використовуються в клінічних дослідженнях. Усього було включено 39 клінічних досліджень, результати яких показали, що існує гетерогенність у визначенні активності НВК. Найчастіше використовували показник UCDAI (16/39 РКД) — 41 %, CAI

(11/39) — 28,2 % і DAI (5/39) — 12,8 %; значно менше — MMDAI (3/39) — 7,7 %, PGA (3/39) — 7,7 % і MCS (1/39) — 2,6 %. Автори дослідження дійшли висновку, що для визначення активності НВК необхідне введення стандартизованого підходу.

Індекс активності виразкового коліту, або індекс Сазерленда, оцінює клінічні й ендоскопічні ознаки і часто використовується в клінічних дослідженнях. Критеріями оцінки є частота випорожнень, ректальна кровотеча, зовнішній вигляд слизової оболонки, глобальна оцінка лікаря і підсумкові бали за UCDAI.

Індекс тяжкості перебігу НВК за Truelove і Witts включає оцінку клінічної та біохімічної активності захворювання. До клінічних параметрів належать наявність/відсутність кров'янистих випорожнень, пульс і температура. Оцінка біохімічної активності передбачає визначення гемоглобіну, швидкості осідання еритроцитів і С-реактивного білка. На основі цих параметрів визначається легкий, помірний або тяжкий перебіг НВК.

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

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

Для кореспонденції: Дорофеев Андрій Едуардович, доктор медичних наук, професор, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупіка, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: dorofeyevand@gmail.com

For correspondence: Andrii Dorofeev, MD, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: dorofeyevand@gmail.com

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

Клінічна оцінка за шкалою Мейо (MCS) — це комбінована оцінка, яка поєднує клінічні й ендоскопічні ознаки з термінологією, відмінною від майже еквівалентної UCDAI. Виключення ендоскопічної підоцінки (MES) з MCS дає «часткову MCS», а виключення PGA — «модифіковану MES». Параметрами для оцінки MCS є частота випорожнень, ректальна кровотеча, зовнішній вигляд слизової оболонки, глобальна оцінка лікаря і фінальні бали за MCS.

Ще одним інструментом, який оцінює активність захворювання в пацієнтів із НБК, є індекс клінічної активності. Він поєднує об'єктивні й суб'єктивні показники, яким присвоюються індивідуальні бали. Оцінюється сім клінічних ознак: позакишкові прояви (ірит, вузлова еритема, артрит), кількість випорожнень на тиждень, під'язикова температура, випадки болю/спазму в животі за попередній тиждень, результати лабораторних досліджень (гемоглобін, швидкість осідання еритроцитів), загальне самопочуття, кров у випорожненнях протягом останнього тижня. Загальний бал індексу клінічної активності коливається від 0 до 25.

Ендоскопічний індекс тяжкості виразкового коліту точно прогнозує загальну оцінку тяжкості НБК і відзначається задовільною внутрішньою та міждослідницькою надійністю. Індекс UCEIS оцінює судинний рисунок, кровотечу, ерозії та виразки. Підсумкова оцінка UCEIS являє собою суму всіх параметрів і варіює від 0 до 8: 0–1 — ремісія, 2–4 — м'який, 5–6 — помірний, 7–8 — тяжкий НБК.

Американська гастроентерологічна асоціація (2019) рекомендує враховувати активність НБК за критеріями Truelove і Witts або шкалою Мейо. Британське товариство гастроентерологів (2019) також оцінює активність захворювання за шкалою Мейо (від 3 до 10 балів). У настановах ECCO (2021) визначення активності НБК не застосовується, але використовується оцінка тяжкості захворювання. Пацієнти з невисокою активністю НБК, як правило, мають низький ризик необхідності проведення колектомії. Однак певні особливості захворювання, навіть у пацієнтів з невисокою початковою активністю, можуть передбачати агресивний перебіг хвороби. До них належать: вік до 40 років на момент встановлення діагнозу, тяжка ендоскопічна активність (наявність глибоких виразок), позакишкові прояви й підвищені маркери запалення.

Слід відзначити, що тяжкість перебігу захворювання й активність НБК — це різні поняття. Тяжкість захворювання відбиває тривалий перебіг НБК протягом місяців, а інколи й років. Активність захворювання оцінюється якщо не щодня, то як мінімум щотижня.

Нещодавно Sedano та його колеги провели систематичний огляд з метою надання експертних, заснованих на думках, рекомендацій щодо дизайну випробувань та індексів активності НБК. Вони висвітлили міркування щодо оцінки захворювання, прийнятності пацієнтів, груп порівняння, визначення результатів у цій популяції та підсумували експертні рекомендації.

У цьому огляді найбільш часто використовуваним показником, що застосовувався для визначення активності НБК, була шкала Мейо (50/61; 82 %) з мінімаль-

ною кількістю балів 1–6 і максимальною кількістю балів 4–11, тоді як використання UCDAI було виявлено лише в невеликій частці випадків (8/61; 13,1 %).

Також автори запропонували визначення активності НБК, що базується на критеріях MCS:

- $MES \geq 2$, $RB \geq 1$ і $SF \geq 1$ або
- $MES \geq 1$, оцінка за шкалою Гебоса > 28 або гістопатологічний індекс Робарта ≥ 10 і/або фекальний кальпротектин (ФК) ≥ 250 мкг/г

Міжнародним консенсусом щодо активності НБК було подано консенсусне визначення активності захворювання в дорослих пацієнтів, яке можна використовувати в клінічних дослідженнях. Воно дозволить зменшити неоднорідність даних, покращити їх відтворюваність і полегшити порівняння результатів.

Згідно з цим консенсусним висновком, вимірювання симптомів та ендоскопічна активність є важливими для визначення активності НБК; клінічні елементи, які вважаються придатними для оцінки НБК, включають частоту випорожнень, позиви до дефекації та ректальні кровотечі. Крім того, для визначення активності НБК необхідним інструментом діагностики є визначення рівня біомаркерів, особливо фекального кальпротектину. Також група експертів погодилася з тим, що вимірювання якості життя, інвалідності, втоми й продуктивності праці є важливими параметрами при оцінці захворювання.

За висновками експертів міжнародного консенсусу, для гармонізації та збільшення вірогідності майбутніх рандомізованих контрольованих досліджень слід розглянути питання про стандартизоване визначення ступеня активності НБК. Воно повинно поєднувати клінічні й ендоскопічні показники, що відповідає сучасній тенденції до об'єктивної та нормалізованої оцінки. Для визначення активності НБК слід використовувати MCS не менше за 4 бали (включно із суббалами за шкалою $MES \geq 2$ і суббалами за шкалою $RB \geq 1$), а також показники ФК і якості життя.

Традиційно основною метою терапії запальних захворювань кишечника (ЗЗК) є досягнення клінічної ремісії або відсутності симптомів, в ідеалі — без призначення глюкокортикостероїдів. Однак при використанні традиційного підходу до лікування майже 50 % пацієнтів з хворобою Крона (ХК) і 16 % пацієнтів з НБК потребуватимуть хірургічного втручання на кишечнику протягом 10 років після встановлення діагнозу.

Значна частина пацієнтів, які перебувають у стані клінічної ремісії, мають ознаки тривалого запалення, про що свідчать аналізи крові, калу або ендоскопія. Пацієнти з таким «прихованим» запаленням можуть мати високий ризик розвитку ускладнень, пов'язаних із захворюванням, включно із загостренням, госпіталізацією та необхідністю хірургічного втручання. Це обумовлено тим, що традиційні стратегії лікування спрямовані лише на контроль симптомів. Вони не змінюють перебіг ХК і НБК і не здатні спричинити відновлення запальних уражень.

За останнє десятиліття цілі лікування ХК і НБК змістилися від виключно контролю симптомів до досягнення глибокої ремісії, що охоплює як клінічну ре-

місію, загоєння слизової оболонки кишечника, так і гістологічну ремісію. Потреба у визначенні ефективних методів лікування і мінімізації активності захворювання на ранніх стадіях привела до прийняття стратегії treat to target (T2T) для лікування ЗЗК. Ця стратегія передбачає: визначення об'єктивної мети, узгодженої пацієнтом і лікарем; вибір початкової терапії відповідно до тяжкості захворювання й профілю ризику; оцінку мети через заданий проміжок часу; оптимізацію терапії для досягнення узгодженої мети. Кінцеві цілі T2T включають: кращі результати з довгострокової ремісії: клінічні, ендоскопічні, гістологічні; запобігання прогресуванню хвороби й інвалідності; можливість уникнути ускладнень, госпіталізації та хірургічного втручання; зменшення витрат на догляд.

Консорціум Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) забезпечив консенсус щодо різних цілей або мішеней при розробці стратегії лікування НВК і його моніторингу разом з пацієнтом. Уперше настанови STRIDE були опубліковані у 2015 році й оновлені у 2021 році.

Цілі лікування НВК, визначені консенсусом STRIDE, включають клінічні, ендоскопічні результати та результати, отримані від пацієнтів, і поділяються на коротко-, середньо- і довгострокові. Зокрема, консенсус STRIDE рекомендує оцінювати ремісію з урахуванням як клінічних, так і ендоскопічних результатів. До короткострокових результатів належить клінічна відповідь, яка оцінюється за шкалою PRO2, до середньострокових — клінічна ремісія (оцінка за нормалізацією С-реактивного білка (СРБ) і ФК), до довгострокових — ендоскопічне загоєння, відсутність інвалідності, нормалізація якості життя, пов'язаної зі здоров'ям.

Результати, про які повідомляє пацієнт (PRO), — це стандартизовані інструменти, які генерують числові значення, що відображають сприйняття пацієнтом своїх симптомів, функціонального стану, психічного здоров'я та якості життя. PRO відрізняються від індексів активності хвороби, що визначаються лікарем, оскільки вони повністю ґрунтуються на повідомленнях пацієнтів і не включають жодних фізичних обстежень чи лабораторних даних.

PRO2 — двокомпонентний показник, який включає частоту випорожнень (ЧВ) і ректальну кровотечу (РК). Припинення діареї та відсутність кров'янистих випорожнень є предикторами виживання без рецидивів, колектомії та інших довгострокових наслідків НВК. Нещодавні дослідження показали, що існує кореляція між PRO2 та ендоскопічною активністю. Метааналіз п'яти досліджень, що включали 2132 пацієнтів з НВК, показав, що комбінований показник ЧВ і РК, який дорівнює 0, ідентифікує пацієнтів з ендоскопічною ремісією з об'єднаним значенням специфічності 96 %.

Оновлене дослідження STRIDE II запровадило зниження рівня PRO2 ≥ 50 % як короткострокову мету лікування в дорослих з НВК. Нормальна ЧВ і зниження РК є основними клінічними показниками при НВК і можуть надійно ідентифікувати пацієнтів з MEC 0–1; однак вони є неоптимальними для диференціації пацієнтів з ендоскопічною оцінкою 0 або 1.

MCS і часткова клінічна оцінка за шкалою Мейо (часткова MCS) є одними з найбільш часто використовуваних клінічних оцінок активності захворювання в клінічних дослідженнях і клінічній практиці. Хоча клінічні симптоми відносно добре корелюють з ендоскопічною тяжкістю перебігу НВК, усунення симптомів саме по собі не є достатньою метою. Доведено, що приблизно 40 % пацієнтів у стані клінічної ремісії мають певний ступінь ендоскопічного запалення. Тому для прийняття клінічних рішень необхідна об'єктивна оцінка запалення слизової оболонки.

Однак повторні ендоскопічні дослідження можуть бути обмежені через інвазивність і високу вартість. Виходячи з цього, для оцінки й моніторингу активності захворювання при НВК використовують біомаркери запалення, серед яких найбільш вивченими є СРБ і ФК, причому ФК, як правило, перевершує СРБ. Клінічні дані свідчать про те, що зниження ФК має чітке прогностичне значення, що виправдовує його використання як мішені лікування при НВК. Навіть якщо ФК є більш чутливим маркером, ніж СРБ, для прогнозування загоєння слизової оболонки, СРБ має перевагу в пацієнтів з тяжким колітом. Як ФК, так і СРБ здатні прогнозувати довгострокові результати при вимірюванні через 8–14 тижнів після початку лікування.

Оновлений STRIDE II рекомендує нормалізацію СРБ до значень нижче від верхньої межі норми і ФК до 100–250 мкг/г як середньострокові цілі лікування при НВК. Граничне значення ФК залежить від бажаного результату. Нижчі порогові значення < 100 мкг/г були запропоновані для відображення як ендоскопічного, так і гістологічного загоєння, тоді як вищі значення < 250 мкг/г відображають менш тяжкий перебіг НВК.

Для профілактики довготривалих ускладнень бажаною терапевтичною метою стала гістологічна ремісія (ГР). Додаткові переваги гістологічної ремісії над макроскопічним ендоскопічним загоєнням у прогнозуванні довготривалої ремісії та профілактиці раку були добре показані при НВК. Однак через низьку надійність між спостерігачами і відсутність стандартизованих методів звітності ГР все ще має обмежену клінічну користь і низьку оцінку консенсусу STRIDE як незалежна ціль лікування.

Незважаючи на те, що на сьогодні консенсус STRIDE II не рекомендує досягнення ГР як основний цільовий показник, її можна розглядати як допоміжну мету для оптимізації результатів лікування НВК. Тобто досягнення ГР може бути необхідним перед тим, як розглядати питання про припинення або деескалацію терапії.

Група STRIDE II також запровадила «час очікуваної відповіді, ремісії та ендоскопічного загоєння для різних методів лікування НВК, що ґрунтуються на суб'єктивній оцінці результатів, отриманих як в опитуванні IOIBO, так і в систематичному огляді». За приблизною оцінкою експертів, середній час для досягнення мети з початку лікування для пероральних препаратів 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК) становить 4 тижні для клінічної відповіді, 8 — для клінічної ремісії, 10 — для

зменшення рівня ФК; для пероральних стероїдів ці показники — 2, 2 і 8 тижнів відповідно; для тіопуринів — 11, 11 і 16 тижнів відповідно.

Підхід T2T передбачає визначення мети або завдання, які мають бути досягнуті за допомогою терапії, з подальшою її оптимізацією та регулярним моніторингом у контексті індивідуальних потреб пацієнта. STRIDE II наводить кроки, які необхідно здійснити для досягнення еволюційних терапевтичних цілей відповідно до підходу T2T. Це оцінка індивідуального ризику прогресування захворювання, урахування вподобань і потреб пацієнтів, заохочення до дотримання.

STRIDE II регламентує такі цілі: короткострокові, які спрямовані на зупинку ректальної кровотечі та нормалізацію дефекації; середньострокові — на досягнення клінічної ремісії, нормалізацію біомаркерів запалення — ФК і С-реактивного білка; довгострокові — на досягнення ендоскопічного суббала за шкалою Мейо 0 або оцінці за шкалою UCEIS ≤ 1 бал; відсутність інвалідності та нормалізацію якості життя.

Фармакологічне втручання на основі визначення рівня ФК у пацієнтів з НВК було вивчено у відкритому проспективному рандомізованому контрольованому дослідженні. У цьому дослідженні оцінювався вплив регулярного моніторингу ФК і підвищення дози пероральної 5-АСК на клінічний перебіг НВК у пацієнтів з підвищеним рівнем кальпротектину. У дослідженні взяв участь 91 пацієнт з НВК у стадії ремісії: 51 був віднесений до групи інтервенції, 40 — до контрольної групи. Тривалість спостереження становила 18 місяців. У цьому дослідженні метою лікування було досягнення значення ФК < 200 мкг/г. Його вимірювання проводили щомісяця. Рівень ФК 300 мкг/г був визначений як межа для початку лікування. Для лікування використовували підхід T2T: при ФК > 300 мкг/г група втручання отримувала підвищені дози месалазину — 4,8, 4,0 і 6,75 г відповідно (28/51), пацієнти контрольної групи продовжували приймати поточні дози месалазину (2,4, 2,0 і 4,5 г) навіть при значеннях ФК понад 300 мкг/г (28/40). Первинною кінцевою точкою була кількість пацієнтів, у яких рецидив стався до 18-го місяця спостереження. Результати дослідження показали, що активне лікування з урахуванням рівня ФК значно знизило частоту рецидивів у пацієнтів у групі втручання (28,5 %) порівняно з контрольною групою (57,3 %). Тобто рівні ФК можуть використовуватися для виявлення пацієнтів з ризиком загострення НВК, а підвищення дози 5-АСК може бути корисним терапевтичним варіантом.

Слід відзначити, що в нинішню епоху підхід T2T, прицільний і ретельний моніторинг пацієнтів з НВК набуває все більшого значення. Незважаючи на можливість PRO, їх помірний зв'язок з біохімічними й гістоендоскопічними результатами свідчить про необхідність додаткових стратегій моніторингу. Ендоскопічна й гістологічна ремісія асоціюються з кращими довгостроковими результатами, але вони є більш інвазивними, дорогими й тривалими. У зв'язку з цим актуальності набувають неінвазивні методи моніторингу, до яких належить визначення клінічних параметрів і біомаркерів запалення.

Згідно з новими рекомендаціями AGA, біомаркери відіграють важливу роль в оцінці й моніторингу активності захворювання при НВК. Однак їх цінність в окремих пацієнтів повинна розглядатися в конкретних клінічних умовах. У метааналізі, який включав 19 досліджень, було показано, що СРБ при ХК і НВК має високу специфічність — 73 % для виявлення ендоскопічно активного захворювання. Погана чутливість СРБ (49 %) означає, що негативний тест не може вірогідно виключити наявність активного запалення. Окремо дослідження продемонструвало, що СРБ з пороговим значенням ≤ 8 мг/л має низьку чутливість для виявлення ендоскопічної ремісії в пацієнтів з НВК: чутливість — 50,5–59,3 %, специфічність — 85,1–87,2 %.

Навпаки, СРБ був визначений як цінний предиктор ранніх результатів лікування в пацієнтів з гострим тяжким НВК, оскільки пацієнти з початковим рівнем НВК > 45 мг/л мали вищий ризик проведення колектомії. Серійні вимірювання СРБ можуть бути кращими за визначення ФК для оцінки активного запалення в товстій кишці в пацієнтів з тяжким колітом.

Отже, СРБ не може бути найкращим біомаркером для моніторингу активності НВК, оскільки в багатьох пацієнтів рівень СРБ не є підвищеним. Дійсно, приблизно 50 % пацієнтів з активним НВК мають нормальний рівень СРБ. Крім того, сам по собі СРБ не є точним відображенням ендоскопічної тяжкості захворювання.

ФК є надійним маркером для диференціації активного й неактивного ЗЗК. Він є більш чутливим, ніж СРБ, у прогнозуванні загоєння слизової оболонки при ХК і НВК і більш чутливим при НВК, ніж при ХК.

Загальна конструкція для моніторингу захворювання на основі ФК у пацієнтів із ЗЗК включає чотири етапи. Перший етап — це підозра на ЗЗК, яка не підтверджена ендоскопічно і не лікується, на другому етапі призначається індукційна терапія для досягнення контролю над захворюванням, що призводить до відповіді пацієнта. Третій етап починається з ремісії захворювання з продовженням підтримуючої терапії. Метою терапії на цьому етапі є виявлення відхилень від цільового діапазону, що свідчать про початок четвертого етапу. На цьому етапі терапія коригується для відновлення контролю над захворюванням і повернення рівня ФК до цільового діапазону.

Моніторинг ФК стає все більш важливою частиною ведення пацієнтів з НВК — допомагає стратегії T2T і ретельному моніторингу. У перехресному дослідженні значення ФК між 112–172 мкг/г передбачали ендоскопічну й гістологічну ремісію НВК з точністю > 80 %. Нещодавній аналіз, що включав 639 пацієнтів з НВК (дослідження MOMENTUM), показав, що оптимальний рівень ФК становить від 75 до 100 мкг/г, що дозволяє відрізнити пацієнтів з мікроскопічним запаленням від пацієнтів з гістологічною ремісією.

Для оновлення рекомендацій iSTART був проведений систематичний огляд літератури, на основі якого були прийняті такі твердження:

- ФК є надійним біомаркером для диференціації НВК від функціональних розладів;
- ФК є надійним біомаркером для оцінки активності захворювання в пацієнтів з НВК;

- рівні ФК корелюють з ендоскопічною активністю захворювання в пацієнтів з НВК;
- рівні ФК корелюють з гістологічною активністю захворювання в пацієнтів з НВК;
- значення ФК, що перевищує 250 мкг/г, свідчить про наявність активного захворювання;
- ФК є надійним біомаркером для оцінки відповіді на лікування в пацієнтів з НВК;
- ФК є надійним біомаркером для моніторингу активності захворювання в пацієнтів з НВК.

Щодо часу моніторингу, то iSTART рекомендує оцінювати рівень біомаркерів через 3–6 місяців у пацієнтів з легкою активністю захворювання і через 8–12 тижнів у пацієнтів з помірною і тяжкою активністю НВК.

Важливу роль у моніторингу активності й результатів лікування НВК відіграє ендоскопія (колоноскопія або сигмоїдоскопія). Вона надає необхідну інформацію для діагностики, у тому числі диференціальної, оцінювання ступеня активності й тяжкості захворювання, інфекцій під час рецидиву або нових незрозумілих симптомів, спостереження за дисплазією/злоякісністю і документування відповіді на терапію.

З появою неінвазивних біомаркерів запалення, таких як ФК, які корелюють з ендоскопічною й гістологічною активністю захворювання, час проведення ендоскопії для оцінки загоєння слизової оболонки може визначитися на основі серійних значень ФК і нормалізації клінічних симптомів, що стане більш економічно ефективним і зручним для пацієнта.

Час моніторингу загоєння слизової оболонки при НВК за допомогою ендоскопії залежить від активності захворювання. При помірній активності ендоскопічне дослідження проводять через 6–12 місяців або за наявності змінених симптомів чи аномальних біомаркерів. При помірно-тяжкій активності — через 3–6 місяців після початку терапії.

На сьогодні фактори, пов'язані з клініцистами, пацієнтами та ресурсами, призводять до значного розриву між рекомендаціями STRIDE і клінічною практикою. Низька прихильність до стратегії T2T у реальній практиці може бути пов'язана з відсутністю ендоскопічного обстеження для оцінки активності захворювання або відповіді на ескаляцію лікування. Так, за реальними даними, тільки 47 % пацієнтів з активним НВК виконували ендоскопію протягом 3 місяців, тоді як 11 % не проходили її понад 2 роки. Велика частка пацієнтів (75 %) проходили оцінку активності захворювання за допомогою СРБ, що, імовірно, пов'язано з низькою вартістю і відсутністю інвазивності. Деякі клініцисти можуть бути стурбовані непотрібним, некорисним і надмірним лікуванням пацієнтів з низьким ризиком прогресування внаслідок застосування T2T. Тому необхідні персоналізовані підходи з оцінкою факторів ризику прогресування захворювання, оптимізацією лікування і навчанням пацієнтів.

У багатоцентровому дослідженні за участю 11 центрів була виявлена низка спільних факторів, які найбільш впливали на міркування лікарів і прийняття ними рішень щодо пацієнтів з НВК. Фактори, пов'язані з інформуванням пацієнта про хворобу і варіанти лікування, а також визначення/врахування цілей і перспектив пацієнта

були основними при прийнятті рішень щодо лікування і менеджменту. Оптимізація лікування препаратами 5-АСК була визначена як пріоритетний фактор встановлення і підтримання ремісії, управління дозою 5-АСК під керівництвом пацієнта було визначено як ключовий фактор, що сприяє розширенню його можливостей.

Оптимізація терапії 5-АСК включає використання індукційної та підтримуючої фази терапії.

Стандартна доза при індукційній терапії становить 2–2,9 г/добу, оптимізована — передбачає високі дози й комбінацію 5-АСК (≥ 3 г/добу перорально + 1 г/добу ректально). При підтримуючій терапії стандартна доза приспускає використання низьких доз 5-АСК (3–7 г/тиждень) ректально при проктиті або 2,4–3 г/день перорально при лівобічному/поширеному коліті. Оптимізоване підтримуюче лікування передбачає призначення ректальної 5-АСК (3–7 г на тиждень), пероральної в стандартній (2,4–3 г/день) або високій дозі (4–4,8 г/добу) або комбінацію пероральної та ректальної 5-АСК (2–8 г/тиждень і 1,6–3 г/день).

Пентаса® — пероральний препарат 5-АСК, який забезпечує передбачуване вивільнення месалазину незалежно від рН у порожнині кишечника. Завдяки цьому відсутня потреба в додатковому призначенні засобів, які знижують кислотність (інгібітори протонної помпи (ІПП), антагоністи H₂-рецепторів). Також її використання не залежить від прийому їжі й наявності діареї. Пентаса® дає протизапальний ефект при будь-якій локалізації вогнища запалення в кишечнику.

Вплив засобів, які знижують кислотність (ІПП, H₂-блокатори), на клінічне загострення НВК при прийомі препаратів 5-АСК з рН-залежним і рН-незалежним вивільненням месалазину вивчався в мультицентровому ретроспективному дослідженні, яке було проведено в Японії.

Результати дослідження показали, що вищий рівень загострень (на 24,6 %) був у групі, яка отримувала препарати 5-АСК з рН-залежним типом вивільнення месалазину й одночасним прийомом ІПП або H₂-блокаторів порівняно з прийомом 5-АСК з незалежним рН-вивільненням.

Крім того, було доведено, що високодозовий пероральний месалазин (понад 3 г/день) і комбінація пероральної та ректальної форм 5-АСК перевищують за ефективністю стандартні дози месалазину (2–3 г/день) для індукції ремісії в пацієнтів з лівобічним або поширеним НВК легкого і середнього ступеня тяжкості. У групі стандартного лікування (n = 4725) тільки 47 % пацієнтів отримали ремісію, тоді як у групі оптимізованого лікування (n = 6565) — 66 %. Також оптимізоване лікування забезпечило 35% відносне зменшення вживання стероїдів і 35% відносне зменшення використання біопрепаратів. У фазі підтримки ремісії більша швидкість початку рецидиву спостерігалася в групі стандартного лікування (35 %) порівняно з групою оптимізованого лікування (28 %).

В іншому метааналізі на основі даних 8020 пацієнтів з легкою і середньотяжкою формою НВК порівнювали ефективність різних методів лікування для індукції ремісії. Було виявлено, що оптимізоване лікування месалазином у дозі 4 г/день більш ефективно, ніж стандартна

схема лікування 3 г/день. Показано, що 4 г пероральної та 1 г ректальної Пентаси® викликають ендоскопічну ремісію у 8 з 10 пацієнтів.

Для індукції ремісії з активним НВК легкого і помірного ступеня, коли лікування 5-АСК є недостатнім, призначається кортикостероїд будесонід (Кортимент®). Він вироблений за технологією ММХ, що забезпечує таргетовану доставку лікарської речовини по всій довжині товстої кишки, дозволяє затримувати препарат у кишечнику і пролонгувати вивільнення лікарського засобу. Завдяки технології ММХ будесонід вивільняється в кишечнику з контрольованою швидкістю при проходженні по товстій кишці.

Кортимент® показаний дорослим для індукції ремісії при активному НВК, має просту схему дозування — 9 мг один раз на добу зранку протягом 8 тижнів. При використанні Кортименту® немає потреби в зниженні дози препарату, призначенні ліків для захисту ШКТ і кісток.

Отже, на підставі всього наведеного можна зробити такі висновки:

— ФК, але не СРБ має сильну кореляцію з ендоскопічною та гістологічною активністю і прогнозованим клінічним рецидивом при НВК;

— стратегія управління Т2Т сприяє відкритому спілкуванню між пацієнтом і клініцистом для визначення персоналізованих цілей і вибору початкової терапії з постійним моніторингом цілей і оптимізацією терапії;

— що стосується лікування, то очікувано, що в кожному конкретному випадку необхідно приймати індивідуальні рішення, враховуючи прогностичні фактори й індивідуальні потреби пацієнтів;

— здається, що існує розрив між настановами, уявленнями лікарів і клінічною практикою щодо НВК: для заповнення цього розриву впровадження нових настанов і рекомендацій експертів вимагатиме не лише їх сприйняття лікарями, але й дотримання й упровадження в рамках системи охорони здоров'я;

— неінвазивний моніторинг і підхід Т2Т є доцільними й економічно ефективними в пацієнтів з НВК.

Список літератури знаходиться в редакції

Отримано/Received 15.04.2024

Рецензовано/Revised 23.05.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.05.2024 ■

Information about author

Andrii Dorofeev, MD, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dorofeyevand@gmail.com

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.

A.E. Dorofeev

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

To the issue of optimizing the diagnosis of ulcerative colitis and the options for improving treatment

Abstract. The review examines methods for assessing the activity of ulcerative colitis. According to research results, the ulcerative colitis disease activity index or the Mayo Clinic Score are most often used to monitor disease activity. The American Gastroenterological Association (2019) recommends assessing ulcerative colitis activity according to the Truelove and Witts severity index or the Mayo score. To minimize the activity of the disease and effectively manage it, a treat-to-target (T2T) approach has been adopted, which involves determining a goal or task to be achieved with therapy, followed by its optimization

and regular monitoring in terms of individual patient needs. To optimize treatment, it is recommended to prescribe Pentasa® with a pH-independent release of mesalazine due to which there is no need to additionally prescribe acid-reducing agents (proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists). Studies have shown that the use of Pentasa® provides a 24.6% decrease in the level of exacerbation compared to 5-acetylsalicylic acid preparations with dependent pH release.

Keywords: ulcerative colitis; assessment of activity; T2T; treatment; Pentasa®

Печінкова енцефалопатія: механізм формування і сучасні методи лікування

Резюме. При хронічних захворюваннях печінки порушується її детоксуюча функція, що призводить до підвищення рівня амонію в крові. Гіперамоніємія активує зірчасті клітини печінки, які виробляють білки сполучної тканини, унаслідок чого виникає посилене колагеноутворення і фіброзування печінки. Амоній проникає через гематоенцефалічний бар'єр і в астроцитах метаболізується до глутаміну, що супроводжується підвищенням клітинної осмолярності та гідратації астроцитів, зниженням синтезу аденозинтрифосфату і розвитком гіпоенергетичного стану клітин. Підвищується концентрація ароматичних амінокислот і знижується вміст амінокислот з бічним ланцюгом, які впливають на синтез дофаміну, норадреналіну і серотоніну. Усе це викликає розвиток печінкової енцефалопатії, яка характеризується прогресуючим наростанням когнітивних порушень (зниження пам'яті, уваги, концентрації, інтелекту, здатності до рахування), розладами свідомості, мовлення. Гепа-Мерц — препарат, що внесений до рекомендацій Європейської та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки для лікування печінкової енцефалопатії. Гепа-Мерц підсилює метаболізм аміаку, зменшує клінічні симптоми печінкової енцефалопатії, поліпшує функцію ендотелію і внутрішньопечінковий кровотік, сприяє деактивації зірчастих клітин, завдяки чому гальмується фіброз печінки. Ефективність і безпека препарату Гепа-Мерц для лікування печінкової енцефалопатії доведена результатами численних клінічних досліджень.

Ключові слова: печінкова енцефалопатія; хронічні захворювання печінки; гіперамоніємія; Гепа-Мерц

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) являє собою серйозне й небезпечне ускладнення гострих і хронічних хвороб печінки. Згідно з результатами епідеміологічних досліджень, клінічно розгорнута печінкова енцефалопатія спостерігається в 30–45 % пацієнтів із цирозом печінки (ЦП), що вказує на її несприятливий перебіг [1, 2]. ПЕ призводить до більш частішої госпіталізації пацієнтів і підвищення ризику летальності [4–6]. За деякими оцінками, трирічна виживаність при ПЕ за відсутності лікування становить 23 % [7].

Печінкова енцефалопатія — комплекс потенційно оборотних нервово-психічних розладів, що виникають унаслідок печінкової недостатності та/або портосистемного шунтування крові [3]. При хронічних захворюваннях печінки (ХЗП) печінкова енцефалопатія найчастіше виникає на тлі форсованого діурезу, шлунково-кишкових кровотеч, парацентезу, хірургічних втручань, алкогольних ексцесів, інфекційних захворювань, унаслідок підвищеного споживання білків, запальних захворювань кишечника, портосистемного шунтування. Важлива роль в її розвитку відводиться печінково-клітинній (паренхіматозній) недостатності. Енцефалопатія у хворих на цироз печінки може бути епізодичною, зі спонтанним закінченням, або інтермітуючою, що триває багато місяців або навіть років [3].

Патогенез печінкової енцефалопатії: у фокусі гіперамоніємія

Печінка відіграє центральну роль у детоксикації в організмі, нейтралізуючи багато токсичних хімічних речовин, які всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту або надходять із системного кровотоку як продукти нормального обміну речовин. Більшість із цих токсинів потрапляють у печінку через порталну венозну систему й ефективно детоксуються гепатоцитами. Детоксикація аміаку в організмі здійснюється переважно в мітохондріях перипортальних гепатоцитів за рахунок зв'язування в орнітиновому циклі з амінокислотами (цикл Кребса) з утворенням нетоксичної сечовини (рис. 1). Частково детоксикація аміаку відбувається в м'язовій тканині в процесі синтезу глутаміну за участю ферменту глутамінсинтетази. Ця реакція з меншою інтенсивністю відбувається в астроцитах головного мозку і перивенозних гепатоцитах печінки. Кінцевим продуктом цих перетворень є нетоксичний глутамін, який виділяється із сечею [8].

Прогресування фіброзу і розвитку цирозу печінки призводять до фільтрації крові в обхід печінки через портосистемні шунти. Підвищується рівень аміаку, який потрапляє в системний кровотік, що викликає гіперамоніємію. Далі амоній досягає головного мозку та інших органів [8].

Після проникнення через гематоенцефалічний бар'єр амоній в астроцитах метаболізується до глутаміну, що призводить до підвищення клітинної осмолярності й розвитку підвищеної гідратації астроцитів з подальшою загибеллю клітин. Цей же механізм супроводжує розвиток осмотичного набряку [9–13]. Підвищене утворення глутаміну призводить до відтоку глутамату і зниження синтезу аденозинтрифосфату (АТФ), за рахунок чого розвивається гіпоенергетичний стан клітин. Необхідність видалити з клітини надлишок глутаміну викликає підвищення концентрації в цитоплазмі ароматичних амінокислот (тирозин, триптофан та ін.) і зниження вмісту амінокислот з бічним ланцюгом (валін, лейцин), що, у свою чергу, впливає на синтез низки нейромедіаторів — дофаміну, норадреналіну і серотоніну. Усе це викликає розвиток печінкової енцефалопатії, яка характеризується прогресуючим наростанням когнітивних порушень (зниження пам'яті, уваги, концентрації, інтелекту, здатності до рахування), розладами свідомості, мовлення [10, 14]. Наростає сонливість, порушується нормальний ритм сну, настає загальмованість, апатія, дезорієнтація в просторі. Зміни особистості проявляються ейфорією, трайливим настроєм, іноді дратівливістю, втраченою інтересу до себе. Мовлення стає сповільненим, невизначним, розвивається дисфазія. Спостерігається акцентуація особистості, страх, неадекватність поведінки. Уже на ранніх стадіях ПЕ порушується соціальна й домашня адаптація пацієнтів, що знижує якість їхнього життя [10, 14].

Дані останніх років про вплив амонію на зірчасті клітини змушують по-новому переглянути підхід до корекції станів, що супроводжуються підвищенням рівня амонію. Гіперамоніємія призводить до активації зірчастих клітин печінки, які виробляють білки цитоскелета і сполучної тканини (дезмін, віментин, актин, тубулін, фібронектин, колаген і ламінін), унаслідок чого відбувається посилене колагенотворення і прогресуюче фіброзування [15, 16].

Фіброз є основним шляхом прогресування хронічних дифузних захворювань печінки, при якому спостерігається превалювання процесів утворення позаклітинного матриксу над його руйнуванням із формуванням фіброзного рубця. Прогресуюче накопичення і відкладення позаклітинного матриксу в просторі Діссе призводить до зникнення фенестрів ендотелію, капіляризації і стенозування синусоїдів з поступовим розвитком портальної гіпертензії [17–19].

Отже, щодо захворювань печінки та гіперамоніємії формується хибне коло: пошкодження печінки призводить до збільшення вмісту амонію, а підвищення рівня амонію посилює фіброз і прогресування хронічних захворювань печінки [15].

Гепа-Мерц — патогенетичне лікування печінкової енцефалопатії

Патогенетичним підходом до лікування ПЕ є зниження рівня аміаку. Це дозволяє не тільки зменшувати клінічні прояви ПЕ, але і перешкоджати розвитку і прогресуванню фіброзу печінки. Для досягнення цієї мети пріоритетним напрямком лікувальної стратегії є застосування оригінального L-орнітин-L-аспартату (LOLA, Гепа-Мерц) — стабільної солі орнітину й аспарагінової кислоти. Орнітин і аспарат відіграють основну роль у

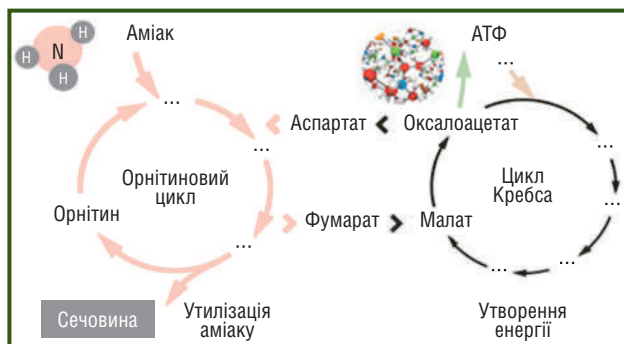
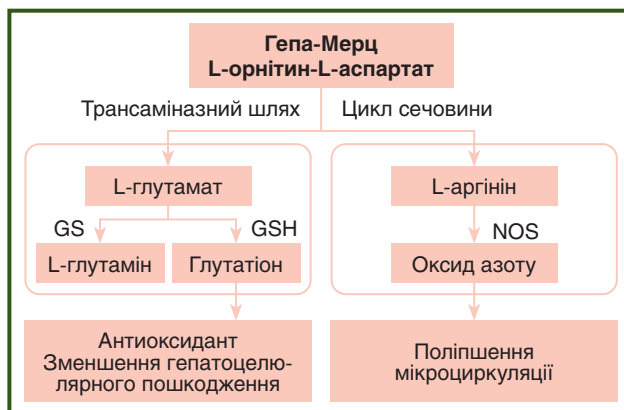


Рисунок 1 — Цикл Кребса

перетворенні аміаку на сечовину. Орнітин входить у цей цикл як субстрат і служить стимулятором для одного з головних ферментів у циклі сечовини; аспарат також включається в цикл перетворення аміаку і служить субстратом для синтезу глутаміну. Отже, прийом препарату Гепа-Мерц підсилює метаболізм аміаку, зменшує клінічні симптоми ПЕ, поліпшує функцію ендотелію і внутрішньопечінковий кровотік, сприяє деактивації зірчастих клітин печінки, завдяки чому гальмує фіброз печінки [20–22].

Крім того, Гепа-Мерц включається в інші, неорнітинові шляхи метаболізму. Так, орнітин підвищує продукцію поліамінів — сперміну і спермідину, здатних регулювати біосинтез РНК, ДНК і білка і збільшувати ступінь агрегації полісом, що в результаті дає стимулюючий ефект на білково-синтетичну функцію печінки. Орнітин бере участь у біосинтезі глутамату, α-кетоглутарату і проліну, які також відіграють важливу роль у біосинтезі білка. Аспарат, у свою чергу, під дією трансамінази здатний метаболізуватися в оксалоацетат, який втягується в цикл Кребса і, крім того, піддається послідовній трансформації в глюкозу у вигляді глікогену, який депонується в печінці (процес глікогеногенезу) [23].

Гепапротекторна дія препарату Гепа-Мерц здійснюється за рахунок його метаболітів. З L-орнітин-L-аспартату утворюється L-глутамат, який під впливом ферментів розпадається на L-глутамін і глутатіон. Останній є антиоксидантом, який зменшує гепатоцелюлярне пошкодження (трансаміназний шлях). Із L-аргініну утворюється оксид азоту, який поліпшує мікроциркуляцію в печінці (цикл сечовини) (рис. 2).



Примітки: GS — глутамінсинтетаза; GSH — відновлений глутатіон; NOS — синтаза оксиду азоту.

Рисунок 2 — Подвійний механізм гепатопротекції L-орнітин-L-аспартату

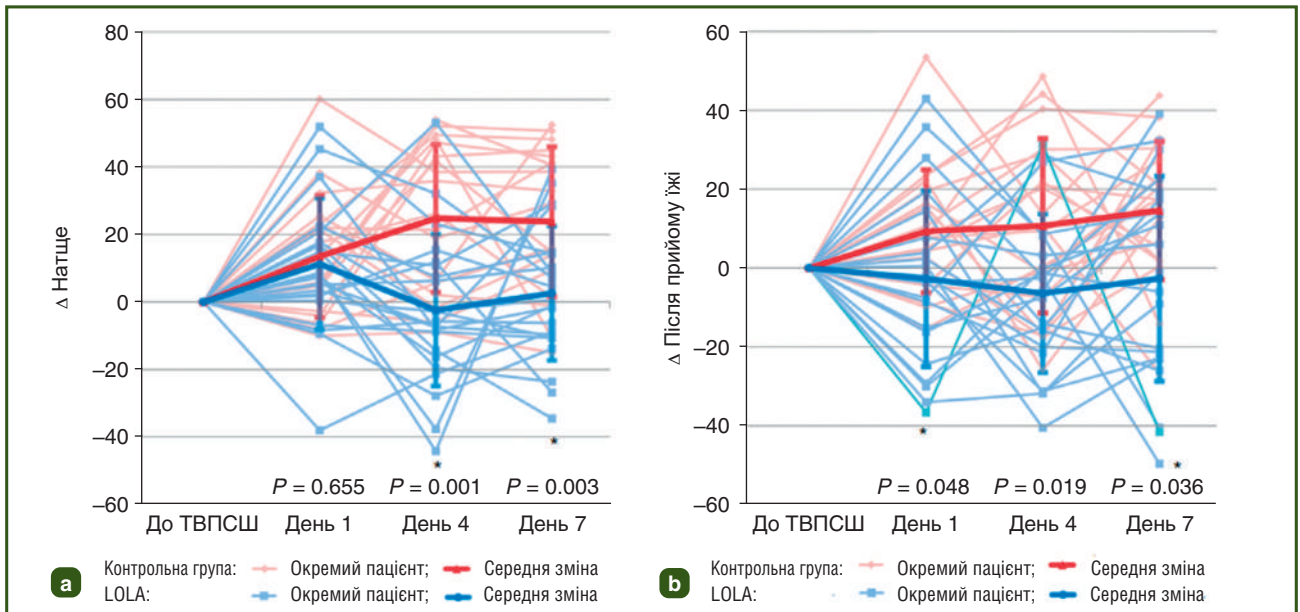


Рисунок 3 — Вплив лікування LOLA на зміни концентрації аміаку: а) натще; б) після прийому їжі (Bai M. et al., 2014)

Гепа-Мерц — доведена ефективність і безпека лікування печінкової енцефалопатії

На сьогодні накопичена велика доказова база контрольованих випробувань, що підтверджують доведену ефективність і добру переносимість препарату Гепа-Мерц у пацієнтів з ПЕ.

М. Bai et al. [26] повідомили про ефект препарату Гепа-Мерц при гіперамоніємії, викликаній транс'югулярним внутрішньопечінковим портосистемним шунтуванням (ТВПСШ) у пацієнтів із цирозом печінки. У пацієнтів, які отримували Гепа-Мерц, було відзначено більш виражене зменшення рівня аміаку в 1, 4 і 7 дні спостереження порівняно з пацієнтами контрольної групи (рис. 3).

Протягом усього дослідження пацієнти, які лікувалися препаратом Гепа-Мерц, демонстрували виражене поліпшення психічних функцій за тестом зв'язку чисел А (NCT-A), послідовним точковим тестом (SDT) і тестом відстеження ліній (LTT) (рис. 4).

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, яке було проведено G. Kircheis et al. [24], взяли участь 126 пацієнтів із цирозом печінки та ПЕ (субклінічна (СПЕ), I і II ступеня),

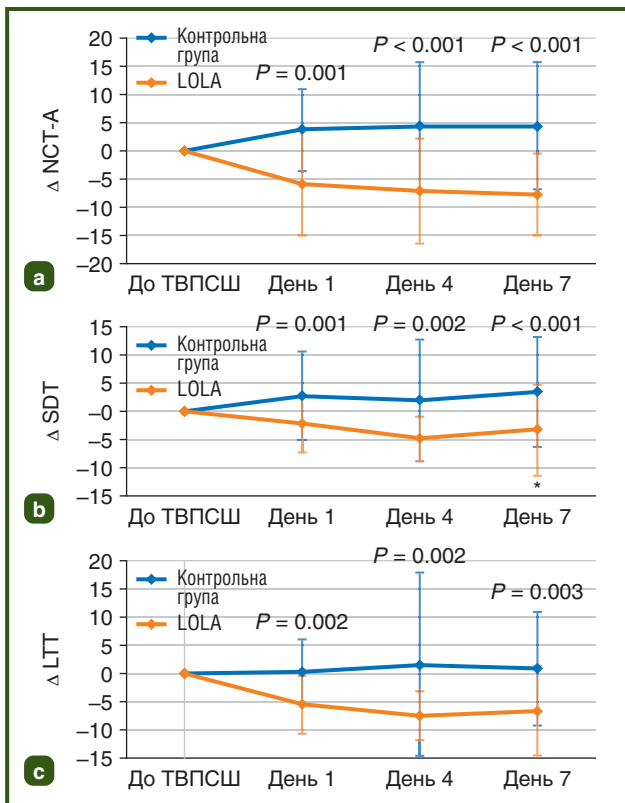


Рисунок 4 — Вплив LOLA та стандартного лікування на зміни в психометричних тестах: а) тест зв'язку чисел А; б) послідовний точковий тест; в) тест відстеження ліній (Bai M. et al., 2014)

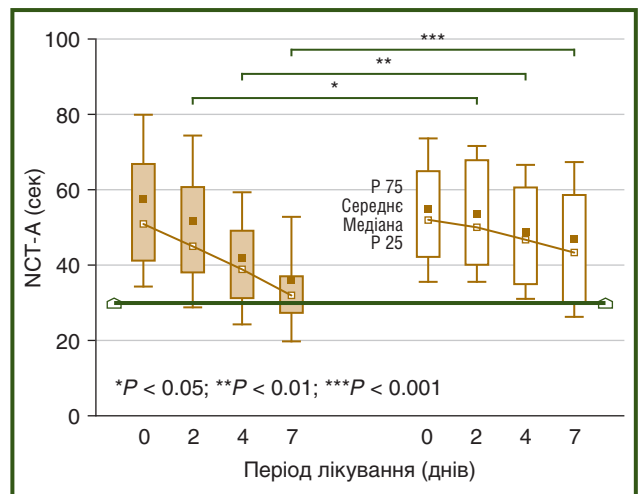


Рисунок 5 — Порівняння ефективності препарату Гепа-Мерц з плацебо з урахуванням динаміки показників тесту зв'язку чисел А протягом 7-денного курсу лікування (Kircheis G. et al., 2002)

які були розподілені на дві групи: 1 група (n = 63) отримувала інфузійну форму препарату Гепа-Мерц, 2 група (n = 63) — плацебо.

У групі препарату Гепа-Мерц відзначалась позитивна динаміка щодо когнітивних функцій — оцінки тесту зв'язку чисел, індексу системної ПЕ (PSEI) та шкали психічного статусу (MSG) порівняно з плацебо (рис. 5, 6).

Також відзначався прогрес в корекції порушень функції печінки — зниження постпрандіального рівня аміаку і його рівня натще у венозній крові (рис. 7, 8).

При цьому лише 3 хворі в групі препарату Гепа-Мерц повідомили про незначні гастроінтестинальні симптоми, що не потребували відміни препарату. Усе це дозволило авторам зробити висновок про високу безпеку й ефективність препарату Гепа-Мерц при лікуванні пацієнтів із цирозом печінки і ПЕ.

Це узгоджується з результатами дослідження S. Stauch et al. [25], учасниками якого стали 66 пацієнтів із ЦП, гіперамоніємією і хронічною ПЕ. 34 хворі основної групи використовували Гепа-Мерц у дозі 18 г/добу перорально протягом 14 діб, 32 хворі становили групу плацебо. Протеїнове навантаження розраховували виходячи з маси тіла пацієнта (0,25 г/кг маси тіла на добу). За підсумками дослідження встановлена значуща ефективність препарату Гепа-Мерц щодо поліпшення функції печінки — істотне зниження постпрандіального рівня аміаку і його рівня натще у венозній крові вже на 4-й день лікування (рис. 5), зменшення печінкової інтоксикації і ПЕ (позитивна динаміка когнітивних тестів — зв'язку чисел, PSEI та MSG).

У пацієнтів, які отримували Гепа-Мерц, на відміну від плацебо до 14-ї доби була досягнута нормалізація рівня аміаку натще. Побічних ефектів під час дослідження не відзначено. Автори дослідження оцінили Гепа-Мерц як ефективний і безпечний препарат, а також відзначили високий комплаєнс пацієнтів щодо терапії.

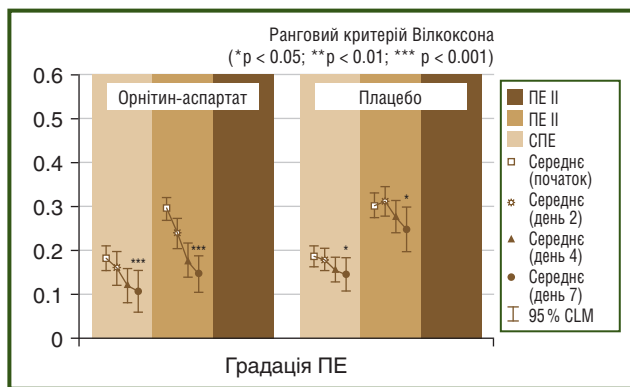


Рисунок 6 — Порівняння ефективності препарату Гепа-Мерц з плацебо з урахуванням початкової градації ПЕ (субклінічна, ПЕ I, ПЕ II). Подані зміни середніх рівнів PSEI у відповідних підгрупах протягом 7-денного курсу лікування (Kircheis G. et al., 2002)

K. Grungreiff et al. [27] опублікували результати великого дослідження, проведеного на базі 250 німецьких лікарень, у якому оцінювалася ефективність і переносимість препарату Гепа-Мерц. Учасниками його стали 1167 пацієнтів із хронічною патологією печінки і ПЕ.

Прийом препарату Гепа-Мерц дозволив досягти зниження рівня трансаміназ на 35–50 %. У 49 % хворих зі слабо вираженою ПЕ вдалося повністю усунути ознаки печінкової енцефалопатії, у 78 % з явною ПЕ також відзначали позитивну динаміку, що підтверджує клінічну ефективність препарату Гепа-Мерц на різних стадіях ПЕ.

37 % лікарів, які брали участь у дослідженні, оцінили терапевтичну ефективність препарату Гепа-Мерц як дуже добру, 50 % — як добру. На думку лікарів, стан 45 % хворих, які пройшли курс лікування препаратом Гепа-Мерц, істотно поліпшився, у 46 % — поліпшився.

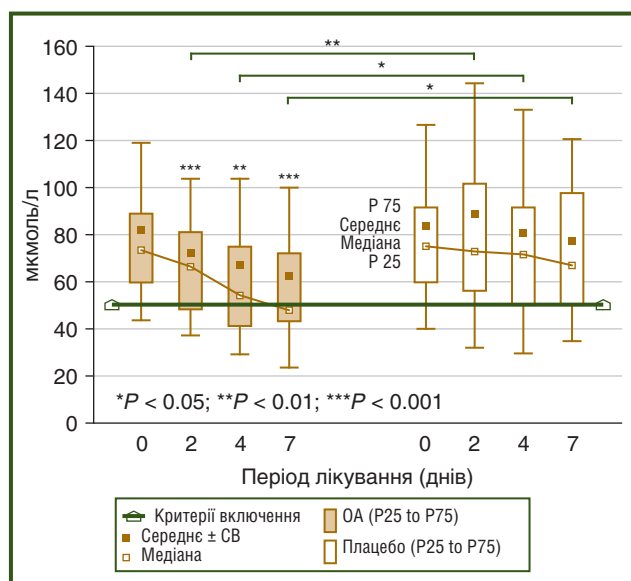


Рисунок 7 — Вплив лікування препаратом Гепа-Мерц та плацебо на концентрацію аміаку натще (Kircheis G. et al., 2002)

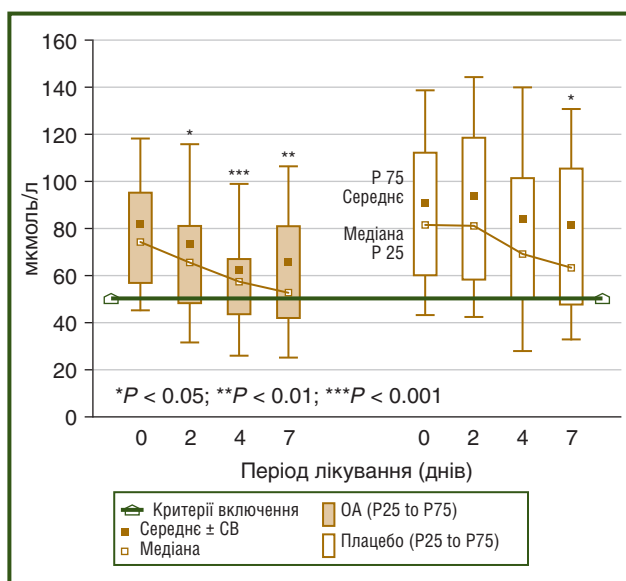


Рисунок 8 — Вплив лікування препаратом Гепа-Мерц та плацебо на концентрацію аміаку після прийому їжі (Kircheis G. et al., 2002)

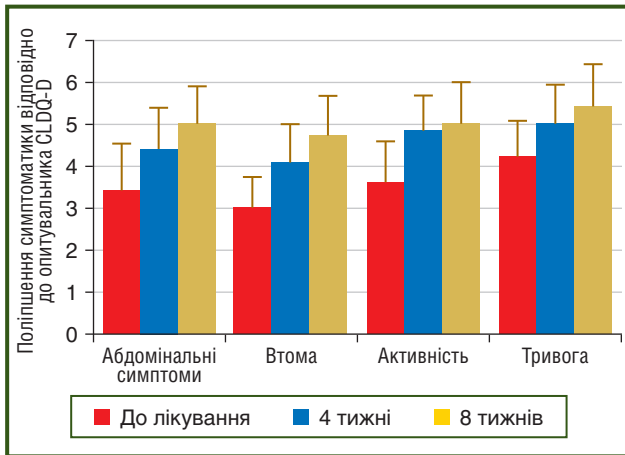


Рисунок 9 — Вплив препарату Гепа-Мерц на когнітивні симптоми і якість життя пацієнтів із ЦП і ПЕ (Ong et al., 2011)

У 73 % випадків переносимість препарату була описана лікарями як дуже добра, у 25 % — як добра. Побічні дії фіксувались в 1,6 % пацієнтів, частіше у вигляді диспептичних явищ; при цьому більшість з них змогли продовжити лікування без відміни препарату.

Метааналіз Ming-Hua Zheng et al. [28] показав, що застосування препарату Гепа-Мерц призводить до помітного зменшення клінічних симптомів у пацієнтів з мінімальною та помірною ПЕ. Також була оцінена безпека і побічні ефекти при використанні препарату Гепа-Мерц. Тільки декілька побічних ефектів, таких як біль у животі, нудота і метеоризм, зустрічалися в дослідженнях. Не було виявлено ніяких серйозних несприятливих подій, пов'язаних з прийомом препарату Гепа-Мерц, який добре переносився.

У відкритому проспективному багатоцентровому дослідженні Ong et al. [29] оцінювали вплив препарату Гепа-Мерц на показники якості життя пацієнтів із ЦП і ПЕ. Після 8 тижнів перорального застосування препарату Гепа-Мерц у добовій дозі 6 г спостерігали виражене поліпшення всіх доменів шкали HR-QOL, особливо втоми (на 67,5 %) (рис. 9). Крім того, у пацієнтів значно зменшилася тяжкість абдоминальних симптомів, поліпшилися сон і когнітивна функція. Високу або дуже високу ефективність препарату Гепа-Мерц у кінці лікування відзначили в 70 % пацієнтів, добру або дуже добру переносимість — у 97,8 % хворих.

У метааналізі E.T. Goh et al., який включав 29 рандомізованих клінічних досліджень і 1893 пацієнтів з ХЗП і ПЕ, порівнювали ефективність препарату Гепа-Мерц з плацебо або відсутністю лікування, а також Гепа-Мерц — з іншими активними агентами, такими як дисахариди, антибіотики, пробіотики або амінокислоти з розгалуженим ланцюгом. Аналіз продемонстрував, що Гепа-Мерц впливає на зменшення смертності і проявів печінкової енцефалопатії порівняно з плацебо, відсутністю лікування та іншими агентами [30].

Alvares-da-Silva et al. [31] повідомили, що призначення перорального препарату Гепа-Мерц у добовій дозі 5 г порівняно з плацебо протягом 60 днів має здатність запобігати новим нападам енцефалопатії.

На підставі цієї великої доказової бази ефективності препарату Гепа-Мерц ще із 2014 року включений у рекомендації Європейської (EASL) та Американської (AASLD) асоціацій з вивчення захворювань печінки щодо лікування печінкової енцефалопатії [32].

Висновки

— Печінкова енцефалопатія — комплекс потенційно оборотних нервово-психічних розладів, що виникають унаслідок печінкової недостатності та/або портосистемного шунтування крові при ХЗП. Прогресування фіброзу і розвиток цирозу печінки призводять до зниження детоксуючої функції печінки та виникнення гіперамоніємії. Аміак досягає головного мозку, чинить токсичну дію, викликаючи ПЕ.

— При ХЗП формується порочне коло: пошкодження печінки призводить до збільшення вмісту амонію, а підвищення рівня амонію викликає патологічні зміни в зірчастих клітинах, посилює фіброз печінки, порушує внутрішньоклітинну гемодинаміку, збільшує портальну гіпертензію, що призводить до прогресування хронічних захворювань печінки.

— Гепа-Мерц — препарат першої лінії терапії при ХЗП і ПЕ. Він підсилює метаболізм аміаку, зменшує клінічні симптоми ПЕ, поліпшує функцію ендотелію і внутрішньопечінковий кровотік, сприяє деактивації зірчастих клітин печінки, завдяки чому гальмує фіброз печінки.

— Численні клінічні дослідження підтверджують доведену ефективність і добру переносимість препарату Гепа-Мерц у пацієнтів з ХЗП і ПЕ. Доведено, що призначення препарату Гепа-Мерц знижує рівень аміаку і трансаміназ, поліпшує когнітивні функції, зменшує прояви ПЕ. З 2014 року Гепа-Мерц включений у рекомендації Європейської (EASL) і Американської (AASLD) асоціацій з вивчення захворювань печінки щодо лікування печінкової енцефалопатії.

Список літератури

1. Bismuth M, Funakoshi N, Cadranel JF, Blanc P. Hepatic encephalopathy: From pathophysiology to therapeutic management. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011;23:8-22.
2. Butterworth RF. Editorial: Rifaximin and minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:317-8.
3. Ferenci P et al. Hepatic encephalopathy: definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology.* 2002;5:716-721.
4. Elwir S, Rahimi RS. Hepatic encephalopathy: an update on the pathophysiology and therapeutic options. *Clin Transl Hepatol.* 2017;5(2):142-151. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00069>.
5. Rahimi RS, Rockey DC. Novel ammonia-lowering agents for hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2015;19(3):539-549. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.04.008>.
6. Sussman NL. Treatment of overt hepatic encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2015;19(3):551-563. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.04.005>.
7. Sheasgreen C, Lu L, Patel A. Pathophysiology, diagnosis, and management of hepatic encephalopathy. *Inflammopharmacology.* 2014;22(6):319-326. <https://doi.org/10.1007/s10787-014-0217-9>.

8. Blauenfeldt RA, Olesen SS, Hansen JB et al. Abnormal brain processing in hepatic encephalopathy: Evidence of cerebral reorganization? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:1323-30.
9. Chen SJ, Wang LJ, Zhu Q et al. Effect of *H pylori* infection and its eradication on hyperammonemia and hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol.* 2008;14:1914-8.
10. Bajaj JS, Pinkerton SD, Sanyal AJ, Heuman DM. Diagnosis and treatment of minimal hepatic encephalopathy to prevent motor vehicle accidents: a cost-effectiveness analysis. *Hepatology.* 2012 Apr;55(4):1164-71.
11. Montgomery JY, Bajaj JS. Advances in the evaluation and management of minimal hepatic encephalopathy. *Cur Gastroenterol Rep.* 2011;13:26-33.
12. Reddy PV, Rama Rao KV, Norenberg MD. Inhibitors of the mitochondrial permeability transition reduce ammonia-induced cell swelling in cultured astrocytes. *J Neurosci Res.* 2009;87:2677-85.
13. Mardini H, Smith FE, Record CO, Blamire AM. Magnetic resonance quantification of water and metabolites in the brain of cirrhotics following induced hyperammonaemia. *J Hepatol.* 2011;54:1154-60.
14. Donato F, Gelatti U, Limina RM, Fattovich G. Souther Europe as an example of interaction between various environmental factors: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Oncogene.* 2006;25:3756-3770.
15. Jalan R, De Chiara F, Balasubramanian V. et al. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. *J Hepatol.* 2016;64(4):823-833.
16. Lindquist JN, Parsons CJ, Stefanovic B, Brenner DA. Regulation of alpha1(I) collagen messenger RNA decay by interactions with alphaCP at the 3'-untranslated region. *J Biol Chem.* 2004;279:23822-29.
17. Benyon RC, Iredale JP. Is liver fibrosis reversible? *Gut.* 2000;46:443-46.
18. Arthur M.J. Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest. Liver Physiol.* 2000;279:G245-G249.
19. Arthur M.J. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;122:1525-28.
20. Jiang Q, Xue-Hua J, Ming-Hua Z. L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(1):9-14.
21. Petersen KU. Options in the treatment of hepatic encephalopathy. *Med Monatsschr Pharm.* 2015;38(5):160-164.
22. Butterworth RF, Canbay A. Hepatoprotection with using of L-ornithine-L-aspartate at nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive Diseases.* 2018.
23. De Bandt JP, Cynober LA. Amino acids with anabolic properties. *Curr Opin Nutr Metab Care.* 1998;(3)1:263-272.
24. Kircheis G, Wettstein M, Dahl S, Häussinger D. Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2002;17(4):453-462.
25. Stauch S, Kircheis G, Adler G, Beckh K, Ditschuneit H, Görtelmeyer R et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol.* 1998;28(5):856-64. doi: 10.1016/s0168-8278(98)80237-7.
26. Bai M, He C, Yin Z., Niu J., Wang Z., Qi X et al. Randomised clinical trial: L-ornithine-L-aspartate reduces significantly the increase of venous ammonia concentration after TIPSS. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40(1):63-71.
27. Grungreiff K, Lambert-Baumann J. *Die Medizinische Welt.* 2001;52:219-226.
28. Zheng MH, Sun DQ, Jiang Q et al. Pharmacotherapy for Hepatic encephalopathy: view of Evidence-Based Medicine. *J Liver.* 2011;1(1):23-28.
29. Ong JP, Oehler G., Krüger-Jansen C, Lambert-Baumann J, Younossi ZM. Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: an open-label, prospective, multicentre observational study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(4):213-20.
30. Goh ET, Stokes CS, Sidhu SS, Vilstrup H, Gluud LL, Morgan MY. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May 15;5:CD012410. doi: 10.1002/14651858.CD012410.pub2.
31. Alvares-da-Silva MR, de Araujo A, Vicenzi JR, da Silva GV, Oliveira FB, Schacher F et al. Oral l-ornithine-l-aspartate in minimal hepatic encephalopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatol Res.* 2014;44(9):956-963.
32. American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J. Hepatol.* 2014;61(3):642-659.

Підготувала Тетяна Чистик ■

T. Chistyuk

Hepatic encephalopathy: mechanism of formation and modern treatment methods

Abstract. In chronic diseases of the liver, its detoxification function is disturbed, which leads to an increase in the blood level of ammonia. Hyperammonemia activates hepatic stellate cells that produce connective tissue proteins, resulting in increased collagen formation and liver fibrosis. Ammonia penetrates the blood-brain barrier and is metabolized to glutamine in astrocytes, which is accompanied by an increase in cellular osmolarity and hydration of astrocytes, a decrease in the adenosine triphosphate synthesis, and the development of a hypoenergetic state of cells. The concentration of aromatic amino acids increases and the content of amino acids with a side chain decreases that affects the synthesis of dopamine, norepinephrine, and serotonin. All this causes the development of hepatic encephalopathy, which is characterized by a progressive increase in cogni-

tive impairment (a decrease in memory, attention, concentration, intelligence, ability to count), disorders of consciousness, speech. Hepa-Merz is a drug recommended by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases for the treatment of hepatic encephalopathy. Hepa-Merz enhances ammonia metabolism, reduces the clinical symptoms of hepatic encephalopathy, improves endothelial function and intrahepatic blood flow, promotes the deactivation of stellate cells, due to which liver fibrosis is inhibited. The effectiveness and safety of Hepa-Merz for the treatment of hepatic encephalopathy has been proven by the results of numerous clinical studies.

Keywords: hepatic encephalopathy; chronic liver diseases; hyperammonemia; Hepa-Merz

Yu.M. Stepanov¹, O.M. Vlasova², I.Y. Budzak²

¹ State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

² Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Current positions regarding the diagnosis and screening of colorectal cancer and precancerous changes of bowel. Analysis of clinical cases

Abstract. *The article deals with the problem of colorectal cancer and precancerous changes of bowel. Risk factors, clinical symptoms, diagnostic methods, directions for the prevention of colorectal cancer and precancer are considered. Three clinical cases of patients with bowel tumors and precancerous conditions are given and analyzed. The article places special emphasis on the need for timely detection of tumors and screening for colorectal cancer. Screening options are shown, each of the screening methods is analyzed. Screening algorithms based on the practical guidelines of different countries are given. The relevance and importance of the problem of colorectal cancer and precancerous changes are emphasized.*

Keywords: *colorectal cancer; precancerous bowel changes; risk factors; diagnosis; screening; prevention*

The problem of colorectal cancer (CRC) is very relevant in modern medicine. According to the World Health Organization, CRC ranks third in terms of frequency among all oncological diseases. Approximately 10 % of all cancer cases are due to CRC. However, in terms of mortality rates, CRC ranks second among all oncological diseases. In 2020, more than 1.9 million new cases of CRC were detected worldwide, and more than 930,000 people with CRC died. The incidence of CRC is highest in European countries, in Australia and New Zealand, but mortality from CRC is highest in Eastern Europe [1].

Unfortunately, according to the National Cancer Registry of Ukraine, the incidence of CRC continues to increase [2]. The incidence of rectal cancer in Ukraine was 21.2 cases per 100,000 population, the mortality rate was 11.7 cases per 100,000 population. The American Cancer Society estimates that 104,610 new cases of colon cancer will be diagnosed in the United States in 2020. Estimated mortality from colon and rectal cancer for 2020 in USA was 53,200 patients [3].

Unified clinical protocol of primary, secondary, tertiary medical care and medical rehabilitation of colorectal cancer (No. 703) regulates the actions of doctors, directs the timely

detection of this pathology and adequate treatment of precancerous lesions [2].

It is clear that the treatment of CRC is primarily carried out by oncologists, oncoproctologists, oncosurgeons and chemotherapists. But the task of general practitioners, therapists, and gastroenterologists is, firstly, to prevent the development of CRC, and secondly, to achieve early detection of CRC and precancerous changes. In this connection, the screening of CRC is of particular importance.

Answering the first question (how to prevent CRC?), risk factors for CRC should be identified and their elimination (if possible) or control (if it is impossible to eliminate them) should be carried out. There are certain known risk factors for CRC. In the presence of these risk factors, CRC develops more often than without them. However, a tumor can arise in the absence of these factors. Knowledge of such factors is important for more accurate diagnosis, as well as for timely prevention.

According to the recommendations of the European Society of Medical Oncology (ESMO), such factors are the following [4]. First of all, the risk of CRC increases with age: in the vast majority of patients, colon cancer occurs over the age

of 50, but this form of cancer can also be observed in younger people. It has been proven that the risk of CRC increases with frequent consumption of red meat (beef, pork, lamb) by patients, as well as processed meat (for example, hot dogs, etc.), with consumption of high fat content and low fiber content (i.e. vegetables and fruits). Smoking and alcohol abuse increase the risk of colon polyps and CRC. Metabolic disorders (obesity, type 2 diabetes) and sedentary lifestyle also increase the risk of CRC. Family history is also an important factor — the presence of CRC increases if close relatives have or have had CRC, this is primarily due to genetics, but can also be caused by shared environmental factors. The most common bowel lesions that provokes CRC are adenomatous polyps — these benign formations can become malignant over time. A history of CRC increases the risk of new cancer — if a patient has previously had bowel cancer and it has been completely removed, the risk that another bowel tumor may develop is higher than in the general population. The previous history of other types of cancer should also be taken into account — if the patient has some other forms of cancer in the past (testicular cancer, endometrial cancer, lymphoma, and others), the risk of bowel tumor increases. Another risk factor is inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease); in the presence of these diseases, the patient may develop dysplasia, which can transform into cancer; the risk of developing dysplasia and cancer increases with long-term inflammatory diseases (more than 8 years) and greater prevalence of the pathological process in bowel. There are also rare genetic diseases in which the risk of bowel cancer is particularly high — familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis CRC (Lynch syndrome).

According to the above-listed risk factors for the development of CRC, prevention directions can be formulated. It is necessary to follow a healthy diet (eat more vegetables and fruits, reduce as much as possible the use of red meat and processed meat, as well as saturated fats); do not smoke and do not abuse alcohol; lead an active lifestyle, avoid inactivity, reduce weight in case of obesity. In the presence of adenomatous polyps, it is necessary to remove them endoscopically and perform control endoscopies in the future. After treated intestinal tumors, it is important to carry out careful endoscopic monitoring of bowel. In the presence of inflammatory bowel diseases, they should be treated in a timely manner and endoscopic (and histological) monitoring should also be carried out. And it is very important — when reaching the age of more than 50 years, at a younger age with a burdened heredity for CRC, if there is a history of treated tumors of another localization — to conduct CRC screening.

Answering the second question (how to achieve early detection of CRC?), it should be noted that, unfortunately, early diagnosis of CRC is not always an easy task. In the early stages of CRC, there may be no symptoms at all, or the symptoms may be non-specific, characteristic for other pathological conditions.

Among the possible symptoms of CRC, it should be noted, first of all, the presence of blood in the stool — blood in the stool is a symptom of anxiety, the blood can be bright light red (in the case of damage of rectum), it can be dark red in color (in the case of tumor localization in the large intestine) or even black (tarry) in color (when the tumor

is localized in more proximal parts of the intestine). With tumors of the colon or rectum, there may be defecation disorders — diarrhea, constipation, narrowing of fecal masses; however, these changes are non-specific and may be present in other (safer) diseases. Intestinal pain, colic, bloating are also non-specific symptoms that can be present in CRC, but are more common in other pathological conditions. Possible symptoms of CRC should also include unmotivated weight loss. Some patients may have general weakness — of course, this symptom is very non-specific and may be present in many other diseases. In the presence of anemia, in addition to paying attention to the stomach and gynecological organs, the bowel should always be considered as a possible cause of anemia; when colon cancer is localized in the right parts of the bowel, anemia can be the only manifestation of the disease. The feeling of incomplete emptying can occur in the presence of a tumor in the lower part of the rectum, although it can also occur in other diseases. One of the first manifestations of CRC can be the development of partial intestinal obstruction, when the tumor partially blocks the intestinal lumen and interferes with the normal passage and evacuation of fecal masses.

The presence of a dense mass on palpation of the abdomen or on digital examination of the rectum can also indicate a tumor of the colon or rectum. But in most patients with CRC, these dense masses are absent during physical examination.

It is clear that endoscopic examination (first of all, colonoscopy) and histological examination of biopsies play a key role in the diagnosis of CRC. Computer tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and irrigography can also indicate the possibility of a bowel tumor in some cases.

In the diagnostic algorithm of the doctor, the same symptoms should be targeted for oncological search: persistent or periodic bleeding, changes in bowel functioning, weight loss, iron deficiency anemia, abdominal pain. According to the protocol, the doctor's actions are necessary: collection of complaints, history, symptoms, physical examination, digital examination of the rectum, ultrasound examination of the organs of the abdominal cavity, pelvis and retroperitoneal space, X-ray examination of the chest cavity, colonoscopy with biopsy of the tumor and morphological examination of the biopsy material, esophagogastroduodenoscopy, CT scan of the abdominal cavity, pelvis, retroperitoneal space with intravenous contrast, MRI of the abdominal cavity and pelvis [2].

The majority of patients who turn to a general practitioner for help are comorbid patients who have three or more diseases, take many medications, and have a long history. In addition, the clinical manifestations of tumors are quite diverse, there are no signs that would be pathognomonic only for them. The histological structure of tumors usually does not have a noticeable effect on the clinical picture, which mostly depends on the type of tumor growth, size and localization [2].

The aim of this article: to analyze the clinical cases of CRC and precancerous bowel changes and to describe the approach for screening for these pathological processes.

We would like to show and analyze 3 clinical cases from this topic.

Clinical case 1

The patient is 53 years old and was admitted to the Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine for inpatient treatment.

Complaints. Itching of the skin of the upper and lower extremities and scalp, pain in the epigastrium, right and left hypochondrium, nausea, heartburn, belching, bitterness in the mouth, constipation, weakness. The pain is pronounced, pressing in nature, occurs an hour after eating.

Anamnesis. She considers herself sick for about a year, when complaints first appeared, she sought medical help. Suffering from neurodermatitis for about 30 years, she is constantly under the supervision of a dermatologist, but the treatment brought a partial effect. In the last 6–8 months, manifestations of neurodermatitis began to bother her more, skin itching disturbed sleep. In menopause.

Objectively. When examining the skin, the skin is normal in color; the skin of the upper and lower extremities, the hairy part of the head has a rash, scratches, wounds, peeling skin. The tongue is wet, thickly coated with a white coating. The abdomen is soft, participates in breathing, painful on palpation in the epigastric region, right and left hypochondriums. The liver and spleen are not enlarged.

Laboratory parameters. Hematology: hemoglobin 119 g/l, erythrocytes 4.3 T/l, leukocytes 6.6 g/l, platelets 288 g/l, ESR 21 mm/h. Biochemical blood analysis: total protein 60 g/l, total bilirubin 9.8 $\mu\text{mol/l}$, ALT 32 U/l, AST 26.4 U/l, alkaline phosphatase 119.2 U/l, GGT 90.0 U/l. Antimitochondrial antibodies are negative.

Ultrasound of abdominal organs: signs of indurative pancreatitis in the acute stage, pseudotumorous pancreatitis? Disease of the head of the pancreas? Dilatations of the duct of Wirsung, chronic cholecystitis.

Esophagogastroscopy: erythematous gastropathy (antral part). The urease test is negative.

Multispiral CT of the abdominal organs: signs of additional formation of the head of the pancreas, dilatation of the duct of Wirsung. Hepatomegaly. Right kidney cyst.

Colonoscopy (examination level of the terminal part of the ileum). Bauhin valve of lip-shaped form. The ileum mucosa is pink with affected lymphoid follicles. A sigmoid colon with sharp bends is determined. In the rectum, mucosa is focally hyperemic, 5–7 cm from the anus there are two areas of non-uniform color of the mucosa 15 \times 7 mm and 10 \times 5 mm, irregular in shape, with scarring changes, during instrumental palpation — dense consistency, easily injured, vascular pattern on the border area — changed, absent in the center, in the NBI mode the vascular pattern is unclear, irregular, neoplasia up to 5 mm in diameter (according to the JNET classification — I and IIA). A biopsy was taken.

Morphological examination: bowel adenocarcinoma.

The patient was discharged for further observation and treatment by oncologists.

When analyzing this clinical case, it should be noted that bowel cancer practically did not manifest itself with the corresponding symptoms: there was no blood in the stool, abdominal pain was of different localization, constipation was present for a long time. And the patient's skin itching came to the fore, which could be disguised as neurodermatitis. However, laboratory signs of cholestasis (unexpressed), and ultrasound

and tomographic data do not allow to exclude a tumor of the head of the pancreas. In fact, the detection of bowel adenocarcinoma in this case was the result of a further diagnostic search and the performance of a colonoscopy with a biopsy.

Clinical case 2

A 65-year-old patient consulted a doctor.

Complaints of constipation up to 6–7 days. There are no calls for an act of defecation. Defecation with pain, with effort, blood and mucus in the stool.

Anamnesis. He has been suffering from constipation for more than 25 years, he did not seek medical help because of shyness. He took laxative tea, senna on his own, but he began to notice that there was a need to increase the dose, so he took guttalex at once. In the last 6 months, there was pain after defecation and blood with mucus in the stool.

Objectively. On examination, the skin is pale, moist. The tongue is thickly coated with a white coating. The abdomen is soft, painful on palpation in the left iliac region. The liver and spleen are not enlarged. There are no symptoms of peritoneal irritation.

Laboratory indicators. Hematology: anemia, ESR 12 mm/h. Biochemical blood analysis: total protein 72 g/l, total bilirubin 12.5 $\mu\text{mol/l}$, ALT 86 U/l, AST 58.6 U/l, alkaline phosphatase 74 U/l, GGT 119.0 U/l, total cholesterol 8.2 mmol/l, iron 8.7 mmol/l. Stool is positive for occult blood. The level of fecal calprotectin is within normal limits.

Ultrasound of the abdominal organs: signs of hepatomegaly, gallstone disease, diffuse changes in the pancreas.

Irrigography: signs of dolichosigmoid, colon neoplasm?

Colonoscopy (level of examination total examination of the large intestine). Bauhin valve of lip-shaped form. The ileum mucosa is dark, pigmented. In the sigmoid colon, at 34, 21, 18 cm, there are polyps on a thick stalk, the size of which is around 6.4, 5.0, 0.5 cm. The surface of the large polyp is not smooth, not uniform in color, with signs of bleeding. The mucosa 25–27 cm from the anus has an area of 34 \times 52 mm with a dark red color, “juicier”, dense consistency, thickened in the lumen of bowel. A biopsy was taken. Polyps were removed endoscopically, the material was sent for examination.

Morphological examination: bowel adenocarcinoma.

The patient was referred to the oncology center.

When analyzing this clinical case, it should be noted that the patient had obvious symptoms of bowel cancer: blood in the stool with severe constipation that worsened, but the patient did not seek help for a long time. Worsening of the degree of constipation with the presence of blood in the stool is definitely a symptom of anxiety, which requires immediate instrumental examination (primarily, colonoscopy). Many colon polyps of various sizes in this patient is also noteworthy. Colon polyposis was probably the key cause of colon cancer. Therefore, in the presence of colon polyps in any patient, they are subject to removal with further observation.

Clinical case 3

A 32-year-old patient sought a consultation.

Complaints of abdominal pain, bloating, mucous bloody discharge from the vagina, diarrhea up to 3–4 times a day. Feces are unformed, without impurities of mucus and blood. The pain is pronounced, localized in both pubic parts and the

suprapubic area. The pain does not depend on food, the act of defecation, but increases with body movements.

Anamnesis. Bowel movements 2–3 times a day for the past 3 years. Abdominal pain started around 5 days ago. The patient sought medical help from a gynecologist. On a transvaginal ultrasound, the doctor diagnosed a cyst of the right ovary measuring 9 × 6 cm. The prescribed treatment reduced the pain syndrome, on the control ultrasound, the cyst was drained on its own, but during the examination, the gynecologist saw a formation in the area of the small pelvis (Fig. 1). The patient was referred to a gastroenterologist for consultation. The patient was hospitalized in the surgery department.

Objectively. During the examination, palpable tenderness in the right iliac region is noticed. The liver and spleen are not enlarged. There are no symptoms of peritoneal irritation.

Laboratory indicators. All indicators of general clinical examinations are normal. Stool for occult blood is negative. The level of fecal calprotectin is moderately elevated, more than 120 µg/g cal.

Hydrogen breath test. The patient underwent a hydrogen breath test with a glucose load to determine the state of the microbiota of the small intestine: the syndrome of excessive bacterial growth was not determined.

Ultrasound examination of the intestine: signs of insufficiency of the Bauhin valve, deformation of the colon, dolichosigmoid of the intestine, polyp of the sigmoid colon (an isoechoic formation with a diameter of 20 mm on a leg 14 mm long and 6 mm thick protrudes from the wall into the lumen, mobile according to the “candle flame” type) (Fig. 2).

Colonoscopy (level of examination total examination of the large intestine). Bauhin valve of lip-shaped form. The ileum mucosa is pink, clean. It is determined in the sigmoid colon, at 30 cm, a polyp on a thick leg, about 3 cm in size. Its surface is smooth, uniform in color. The polyp was removed endoscopically, the material was sent for examination.

Morphological examination: juvenile polyp of the large intestine, with minor signs of inflammation.

When analyzing this clinical case, it should be noted that, fortunately, a non-malignant polyp was found here. And he became an accidental find. Gynecological symptoms prevailed in the patient. And a gynecological examination made it possible to suspect intestinal pathology in the patient. A large polyp is dangerous in terms of malignancy. But, as known, polyps are often asymptomatic. Therefore, screening of CRC and precancerous conditions is an important task.

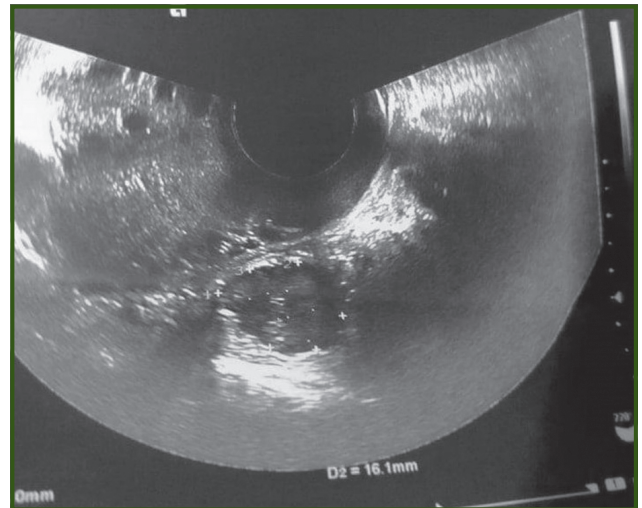


Figure 1 — Transvaginal ultrasound

Discussion

Despite the constant development of diagnostic methods, the use of endoscopic studies in a narrow spectral mode, zoom endoscopy, autofluorescence, the problem of diagnosing intestinal neoplasms is still relevant. A non-specific clinical picture, masquerading as other diseases of the abdominal cavity, difficulties in visualization and obtaining informative biopsy material and differential diagnosis, the possibility of malignancy and the development of complications still remain problems in patients with this pathology [2].

Therefore, given the absence or non-specificity of symptoms in the early stages of CRC, screening for CRC plays an extremely important role. The very term “screening” implies a mass examination of asymptomatic persons with the aim of detecting a certain pathology. The most important task of CRC screening is the detection of adenomatous polyps for the purpose of their removal. Given that adenomatous polyps are one of the key causes of CRC, early detection and removal can prevent many cases of CRC. However, as you know, polyps are usually asymptomatic. Therefore, the questions of who should be screened and by what methods become very important.

Among the methods of screening for CRC, the first can be determined by stool analysis for occult blood. This method is simple and cheap. However, its sensitivity cannot be considered high. According to some data, the sensitivity of

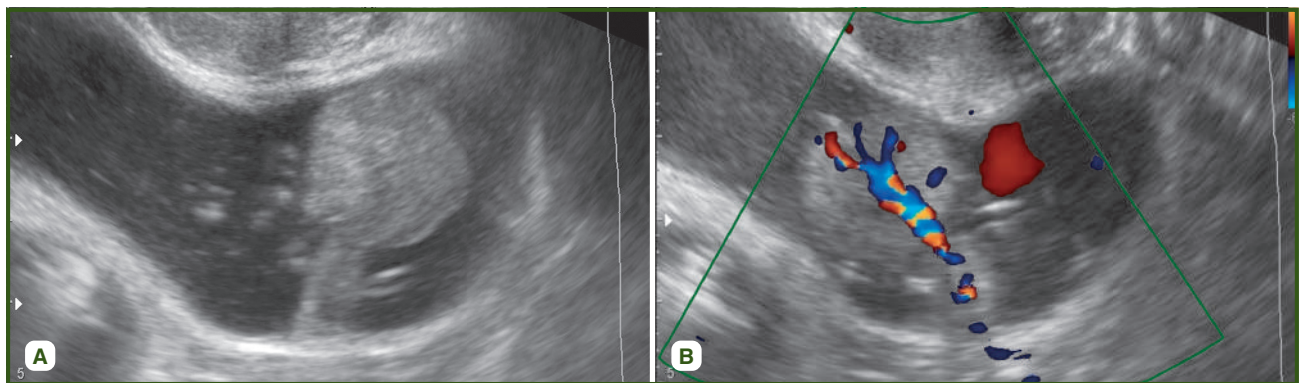


Figure 2 — Ultrasound examination of the intestines, transrectal sensor: A — formation of the large intestine, B — endosonogram of the formation of the large intestine in Doppler mode

fecal occult blood analysis is 50–60 % during a one-time study, but increases to 90 % if it is performed once every 1–2 years for a long period of time. Less accurate and convenient is the use of Weber's guaiac test when performing an occult blood test. It requires the patient to follow a certain diet to prevent false-positive results of this test. It is more accurate to use an immunochemical analysis of feces for occult blood, which does not involve following such a diet before the study. There are data that the use of fecal occult blood analysis for the purpose of screening in asymptomatic patients reduces mortality from colorectal cancer by 15–33 % in the general population [2, 5].

Another promising, but still not widely used screening method for CRC is stool DNA analysis. It is believed that the detection of altered DNA in stool samples can be a method of early detection of CRC [5].

Sigmoidoscopy is a method of endoscopic evaluation of the intestinal mucosa from the anus to the splenic angle. This technique makes it possible to identify and remove polyps of the left bowel. Its advantage is that it is faster and easier to perform compared to colonoscopy, however, this technique does not allow detecting polyps of the right parts of bowel, which are also a common cause of CRC [5].

Colonoscopy is the most accurate screening method for CRC, as it allows you to examine the entire large intestine, identify and remove intestinal polyps. According to the United States National Polyp Study, the detection and removal of intestinal polyps using screening colonoscopy can reduce the incidence of CRC by 90 %. Despite the fact that colonoscopy is the most difficult screening method for both the patient and the doctor, this method is considered by many specialists as the “gold standard” in the detection of CRC. It is clear that with positive results of other screening methods (for example, stool analysis for occult blood), a colonoscopy must be performed. But in some countries that have the appropriate economic resources, colonoscopy is considered as the first screening method for CRC [5].

Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy) is a technique that includes a layer-by-layer computed tomographic scan of the intestine (after its thorough cleaning) followed by digital processing. This technique allows you to detect large polyps well, less accurately detects medium-sized polyps and does not allow you to detect flat formations. If polyps are detected, it is clear that it will be necessary to conduct a colonoscopic examination [5].

Double-contrast irrigoscopy is a technically quite simple procedure, but it can detect only large intestinal polyps. Its sensitivity is significantly inferior to colonoscopy, it does not sufficiently show the condition of the rectum [5].

Also, for the purpose of screening, a digital examination of the rectum can be carried out, which allows to suspect the presence of formations when they are localized only in the most distal parts of the rectum.

Thus, there are various methods of CRC screening, each with its own advantages and limitations. The choice of the CRC screening method for each specific patient depends on the clinical situation, as well as on the regulatory recommendations adopted in one or another country. For example, in Japan, the occult blood test as a screening is recommended to start at the age of 40 [6].

The ESMO regards endoscopic and non-invasive methods of screening for CRC. A total colonoscopy is recommended in patients with a medium and high risk of CRC, the optimal age for colonoscopy is 50–74 years, with subsequent repeated colonoscopy examinations every 10 years in the event that tumors or precancerous conditions are not detected. But when colonoscopy is refused, flexible sigmoidoscopy every 5–10 years and annual stool analysis for occult blood can be used as an alternative. Among the non-invasive screening methods, the use of a fecal immunochemical test for occult blood is recommended for people over 50 years of age. The optimal frequency is every year, but no later than once every 3 years. In the case of a positive occult blood test, a colonoscopy should be performed as soon as possible [7].

The CRC screening algorithm presented by the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer (2017) is very detailed. Screening tests are divided into 3 levels. The first-line tests are a colonoscopy every 10 years and an immunochemical fecal occult blood test every year. These two methods are considered key in screening. A sequential approach is proposed, in which a colonoscopy is performed first. A fecal test is offered to patients who refuse a colonoscopy. Second-tier tests (these are inferior to first-tier tests) include CT colonography every 5 years, FIT stool DNA test every 3 years, and flexible sigmoidoscopy every 5 to 10 years. The third level test (subsequent to the previous one) is a capsule colonoscopy every 5 years. Screening should begin at age 50 in individuals at medium risk (at age 45 in African Americans), but if blood in the stool is present in younger people, a thorough diagnostic examination should be performed. Persons who have reached the age of 75 and previously underwent screening, in the case of normal screening results (in particular, colonoscopy), further screening may not be continued. Individuals who have not been screened before should be considered for screening before age 85, depending on age and comorbidities. Individuals with a family history of CRC or progressive adenoma in a first-degree relative < 60 years of age or two first-degree relatives with these features at any age are recommended to undergo colonoscopy every 5 years starting 10 years prior to age at diagnosis the youngest affected relative or at age 40, whichever comes first. Individuals with one first-degree relative diagnosed with CRC or advanced adenoma at age \geq 60 years may be offered intermediate-risk screening options starting at age 40 years [8].

Today, optical colonoscopy is the most accurate method of diagnosing colon pathology [8, 9]. The sensitivity of which is estimated as 95 % or more, but requires sedation [10]. A great advantage of colonoscopy is also the possibility of polyp removal. In these clinical cases, only colonoscopy determined further treatment tactics and clearly defined the diagnosis of the patients. Alternative non-invasive methods include CT colonography and MR tomography [11].

When interpreting a CT scan, diagnostics of formations less than 5 mm in size and flat formations is not accurate enough. In a study by Ibanez et al. in 217 patients with colon cancer, preoperative CT colonography detected all tumors with exact localization in 208 cases (92.4 %), differentiated T3/T4 tumors from T1/T2 — 81.1 %. For high-risk tumors (T3 \geq 5 mm and T4), accuracy was 82.7 %, sensitivity was 86 %, and specificity was 80 % [12].

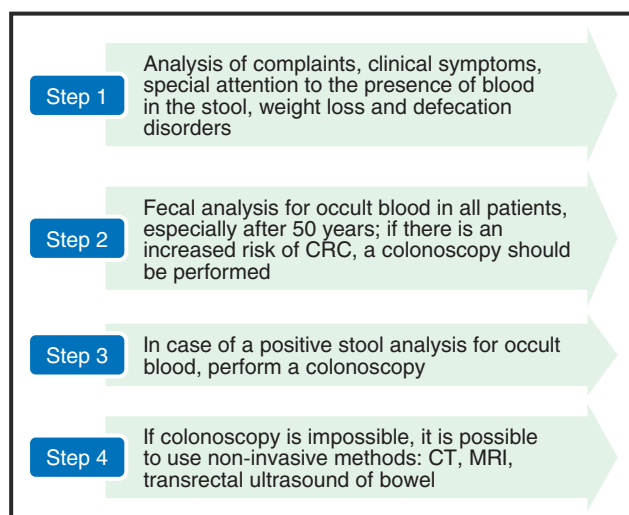


Figure 3 — STEP diagnostic algorithm for patients with the aim of detecting malignant neoplasms of the large intestine

The success of MR colonography is related to the development and improvement of technique, the study has the ability to identify polyps 10 mm and larger, and provides greater contrast between soft tissues than CT.

CT and MRI techniques have similar disadvantages. Colon cancer can be indistinguishable from ovarian metastases or a small benign tumor. MRI signs of a colon tumor are nonspecific and can be a manifestation of any disease that has led to thickening of the colon wall (Crohn's disease, diverticulitis, tuberculous and ischemic colitis).

Transrectal ultrasound examination of bowel will help in diagnosing the depth of the tumor, perirectal spread. The accuracy of diagnosing the stage of a tumor with transrectal ultrasound is 84.6 versus 70.5 % with CT.

Conclusions

The given clinical examples show that there are no specific complaints and a clear clinical picture of intestinal tumor lesions. Symptoms are variable. Only a directed diagnostic search allows you to clearly verify the disease. A clear, step-by-step diagnostic algorithm will help doctors of all branches of health care to diagnose patients in a timely manner (Fig. 3).

All data obtained in evidence-based studies confirm the need for screening examinations of patients with the aim of timely detection of malignant neoplasms of the large intestine. Given the lack of specific clinical symptoms, one should not focus only on patient complaints and the clinical picture, but should pay attention to “red flag symptoms”, such as unmotivated weight loss, lack of appetite, anemia, presence of blood in bowel movements.

It is necessary to note the need for the screening of fecal occult blood for all patients after the age of 50, and if the fecal test is positive, colonoscopy with sedation. Optical colonoscopy is the most accurate method of diagnosis, with which other methods are compared; in clinical cases when the previous diagnostic search led the doctor in the wrong direction, only colonoscopy and biopsy put “all the dots”. If there are contraindications or the impossibility of performing

a colonoscopy, it is possible to use non-invasive methods: CT, MRI, transrectal ultrasound of bowel.

Thus, CRC is an actual problem of modern medicine. An important task of the doctor is to carry out preventive measures, as well as high-quality screening of CRC and pre-cancerous changes of bowel.

References

1. World Health Organization/Fact sheets/Detail/Colorectal cancer. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer?gad_source=1&gclid=CjwKCAjwxLKx-BhA7EiwAXO0R0PdEif2weI9UMopUSrHgs4tGSAF3588hUuFrvLK-0KLDJTJ6qo2msiDBoC0RcQAvD_BwE.
2. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation Colorectal cancer. Order of the Ministry of Health of Ukraine — 12.07.2016 No. 703. P. 73.
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2020/cancer-facts-and-figures-2020.pdf>.
4. European Society of Medical Oncology. Colorectal Cancer: A Guide for Patients. Available from: <https://www.esmo.org/for-patients/patient-guides/colorectal-cancer>.
5. WGO Practice Guideline. Colorectal Cancer Screening. Available from: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/colorectal-cancer-screening>.
6. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, et al. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc.* 2020;32:219-39. doi: 10.1111/den.13545.
7. Argilés G, Tabernero J, Labianca R. ESMO Guidelines Committee. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Oct;31(10):1291-1305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022.
8. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol.* 2017 Jul;112(7):1016-1030. doi: 10.1038/ajg.2017.174.
9. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Smith RA, Brooks D, Andrews KS. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin.* 2008 May-Jun;58(3):130-60. doi: 10.3322/CA.2007.0018.
10. Simon K. Colorectal cancer development and advances in screening. *Clin Interv Aging.* 2016;11:967-76. doi: 10.2147/CIA.S109285.
11. Wiegering A, Ackermann S, Riegel J, et al. Improved survival of patients with colon cancer detected by screening colonoscopy. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(5):1039-1045. doi: 10.1007/s00384-015-2501-6.
12. Maupoey Ibáñez J, Pàmies Guilabert J, Frasson M, et al. Accuracy of CT colonography in the preoperative staging of colon cancer: a prospective study of 217 patients. *Colorectal Dis.* 2019;21(10):1151-1163. doi: 10.1111/codi.14724.

Received 11.04.2024

Revised 22.04.2024

Accepted 30.04.2024 ■

Information about authors

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

Oksana Vlasova, PhD in Medicine, Assistant at the Department of Therapy, Cardiology and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastrodnep@ukr.net; phone: +380 (56) 760-26-96; <https://orcid.org/0000-0002-7088-8821>

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

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

Author's contribution. Stepanov Yu.M. — concept of the article; Vlasova O.V., Budzak I.Y. — describing of clinical cases, writing the article.

Степанов Ю.М.¹, Власова О.М.², Будзак І.Я.²

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

² Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Сучасні позиції щодо діагностики та скринінгу колоректального раку й передракових змін кишечника. Аналіз клінічних випадків

Резюме. Стаття присвячена проблемі колоректального раку та передракових змін кишечника. Відображені фактори ризику, клінічні симптоми, методи діагностики, напрямки профілактики колоректального раку й передраку. Наведені та проаналізовані 3 клінічні випадки в пацієнтів із пухлинами кишечника і передпухлинними станами. Особливий акцент у статті зроблено на необхідності своєчасного виявлення пухлин та проведенні скринінгу колоректального

раку. Показані варіанти скринінгу, проаналізований кожний із його методів. Наведені алгоритми скринінгу за даними практичних керівництв різних країн. Наголошено на актуальності та важливості проблеми колоректального раку й передракових змін.

Ключові слова: колоректальний рак; передракові зміни кишечника; фактори ризику; діагностика; скринінг; профілактика

УДК 61+37.04+37(005.95/96)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.2.2024.611>

Чабан М.¹, Шевцова З.², Гапонов В.³

¹ Дніпропетровська обласна універсальна наукова бібліотека ім. Первочителів 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

Микола Моцаков — на ниві Червоного Хреста

Резюме. У статті йдеться про життєвий і професійний шлях земського лікаря Миколи Петровича Моцакова. Оглянуто його вклад у розвиток медичної служби в Катеринославі: працював в общині сестер-жалібниць, був першим головним лікарем на ниві Червоного Хреста. Помер передчасно у розквіті сил на бойовому посту. Надано уривки зі щоденника княгині Віри Урусової про його матір. Наданий матеріал сприятиме популяризації постаті українського земського лікаря.

Ключові слова: Микола Моцаков; земській лікар; подвижник; община сестер-жалібниць; перший головний лікар лікарні Червоного Хреста; Катеринослав (Дніпро)



Микола Петрович Моцаков

19 жовтня 1912 року о другій дня у власному помешканні закінчив життєвий шлях старший лікар Катеринославської общини Червоного Хреста Микола Петрович Моцаков (1877–1912). Прохворівши лише один тиждень, молодий чоловік помер у розквіті сил на 35 році життя.

Некрологом на смерть лікаря відгукнувся катеринославський просвітянський часопис «Дніпрові хвилі» (щоправда, тут прізвище подано як Мацаков). Хоча некролог не був підписаний, є всі підстави вважати автором прощального слова про померлого його колегу Юхима Арсентійовича Павловського (1872–1956) — активного члена місцевого товариства «Просвіта» і лікаря Катеринославської общини Червоного Хреста [1].

Походження та освіта

Батько небіжчика Петро Моцаков працював інспектором народних шкіл і походив з небагатої сім'ї полтавських поміщиків. Мати належала до знаного роду Мартосів, відомого в історії українського відродження.

Середню освіту Микола Моцаков здобув у Новгород-Сіверській гімназії на Чернігівщині, вищу — 1902 року, скінчивши медичний факультет Харківського університету та отримавши диплом лікаря.

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

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

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.

На медичній роботі

Здобувши медичну освіту, Микола Моцаков після державних іспитів працював на посаді епідемічного лікаря в селі Гупалівка Новомосковського повіту Катеринославської губернії (нині належить до Магдалинівського району Дніпропетровської області). Беручись до справи із завзяттям юнака, який відчув власну силу, Микола Моцаков сам занедужав на плямистий тиф. «З високою пропасницею, — писали в «Дніпрових хвилях», — довелося тарабанитися 40 верст у лиху годину кіньми по залізниці, щоб дістатися до Харкова» [1]. Молодий фахівець тяжко занедужав, але міцна натура перемогла хворобу. Після одужання він пропрацював земським лікарем у Гупалівці до 1908 року з перервою на час російсько-японської війни 1904–1905 років (служив на Далекому Сході).



Село Гупалівка. Старі корпуси земської лікарні, де починав практикувати Микола Моцаков. 2016 рік

Після того Микола Моцаков обіймав посаду старшого лікаря в Катеринославській общині сестер-жалібниць, яка розташовувалася на Мандриківському узвозі, навпроти міської Олександрівської лікарні. Сучасна адреса: Соборна площа, 14. Опікункою (попечителькою) общини була дружина катеринославського губернського предводителя дворянства княгиня Віра Георгіївна Урусова, її помічницею — графиня Ольга Антонівна Капніст.

Лікарня общини Червоного Хреста до 1910 року розташовувалася на території губернського земського медичного закладу. Нижче від сучасного високого хірургічного корпусу стоїть будівля Дніпропетровського обласного бюро судово-медичної експертизи. Оце й була будівля Червоного Хреста, якою опікувалася добросерда графиня Ольга Капніст, а головним лікарем працював Микола Моцаков. Будівля цікава. Щоб оцінити її архітектурні особливості, треба фотографувати з різних ракурсів.

17 вересня 1908 року при общині сестер-жалібниць відкрилася лікарня («лечебница для приходящих больных», сучасною мовою — поліклініка або амбулаторія). Лікарями-консультантами працювали Олександр Миколайович Лихачов, Леонід Олександрович Бабинін, Петро Пантелеймонович Зуйченко, Іван Мартинович Савицький, Люціан Іполитович Хростовський. Прийом хворих лікар Микола Моцаков проводив щодня з 9 до 12 години, а по неділях — від 8 до 10 ранку. Решта лікарів приймали хворих від 11:00 до 13:00 [1]. У списку практи-

куючих у Катеринославі лікарів, опублікованому в календарі-щорічнику «Приднепровье» за 1912 рік, значиться, що Микола Моцаков (внутрішні хвороби) мешкав на вулиці Управській, б. 6 (сучасна Виконкомівська) [2].

«Микола Петрович ніколи не знав втоми...»

Катеринослав початку ХХ століття: розвиток міста, зростання населення потребували розширення медичної бази та ліжкового фонду. Під впливом громадськості прийняли рішення про створення міської лікарні Червоного Хреста. У 1907 році під забудову виділили земельну ділянку на вулиці Первозванівській (нині В.Г. Короленка). Ініціатором будівництва став князь Микола Петрович Урусов (1863–1918), опікункою — його дружина Віра Георгіївна Урусова (уроджена Алексєєва).



Особовий склад Катеринославської общини сестер-жалібниць товариства Червоного Хреста в календарі-щорічнику «Приднепровье» (укладач А.Г. Авчинников)



**Колишня будівля общини сестер-жалібниць і лікарні Червоного Хреста (до 1910 року).
Нині — Дніпропетровське обласне бюро судово-медичної експертизи (площа Соборна, 14).
Сучасне фото**



**Лікарня Червоного Хреста (вулиця Короленка, 22), яку очолював Микола Моцаков до своєї смерті.
Будівля проіснувала з 1910 по 2020 рік**

Першим головним лікарем працював Микола Петрович Моцаков. Час його служби на цій посаді припав на період заснування, будівництва та опорядження закладу, введеного в дію 1910 року. Задум вимагав від Миколи Петровича самовідданої, невтомної праці як лікаря-адміністратора. Це так нагадує долю лікаря Дмитра Федоровича Риндовського, який усі сили поклав на становлення Катеринославської колонії душевнохворих, а коли врешті досяг бажаного, через хворобу мусив піти з посади головного лікаря, щоб невдовзі померти.

Значну увагу М.П. Моцаков приділяв лікуванню туберкульозних хворих. З особливою теплотою ставився до недужих дітлахів. При ньому відкрили аптеки, де ліки відпускалися для бідних верств населення за значно нижчими цінами, ніж у інших закладах міста.

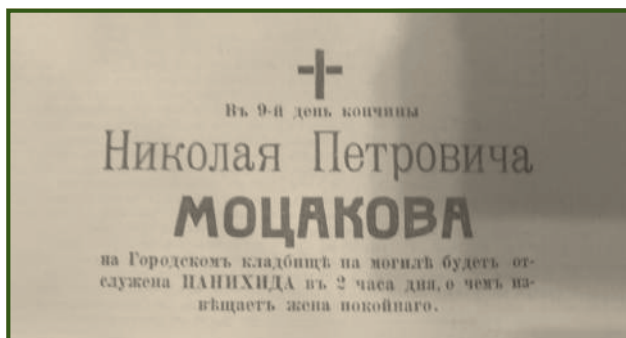
Сучасники дали таку характеристику невтомному подвижнику: «Микола Петрович не знав утоми, він ходив завжди захоплений справою та турбувався про неї. І коли вже справа лікарні дійшла до доброго закінчення, йому не довелося спожити наслідків своєї праці» [2]. Лагідна влада, добре і чуйне серце, досвідченість лікаря зробили його відомим поміж городянами та селянами тієї частини Новомосковського повіту, де він служив лікарем.

Микола Моцаков покинув цей світ у розквіті сил на 35 році життя. Під час видалення дифтерійної плівки у хворої дитини в амбулаторії Червоного Хреста він заразився дифтерією, виникло ускладнення — стрептококова інфекція. Це був не єдиний випадок у ті часи. Згадаємо відоме оповідання А.П. Чехова «Попрыгунья» і трагічну долю його головного героя лікаря Димова.

20 жовтня 1912 року відбувся пишний урочистий похорон, на домовину відданого своїй справі лікаря поклали багато вінків, товариші й знайомі вшанували пам'ять померлого чулими промовами. У некролозі, надрукованому в газеті «Русская правда» від 20 жовтня 1912 року, написано: «Он обладал необыкновенным знанием человеческого организма, и диагнозы, им выставленные, всегда были правильными, за что он завоевал симпатии



**Повідомлення про кончину лікаря Миколи Моцакова.
Газета «Русская правда», № 1737, 20 жовтня 1912 року**



Сповідання в пресі про панахиду на 9-й день кончини Миколи Моцакова



Князь Микола і княгиня Віра Урусови в кабінеті своєї садиби



Покійницька-морг і капличка на території губерньської земської лікарні. Нині не існує. З фондів Дніпропетровського національного історичного музею ім. Д.І. Яворницького

у населення. Вообщє, доктор Моцаков был большой труженник и сильно переутомил свой организм» [1]. У небіжчика залишилися мати, дружина і брат.

Зі щоденників княгині Урусової

Напевне, по смерті Миколи Моцакова в Катеринославі залишилася жити його мати. Але більш точної інформації про це не маємо. У щоденниках княгині Віри Урусової двічі згадується жінка без ініціалів на прізвище Мацакова. Точно ідентифікувати її не вдалося. Серед тогочасних городян людей на прізвище Моцакови (Мацакови) ми теж поки що не виявили. Але наведемо два уривки зі щоденника Віри Урусової 1918 та 1920 років, що передають атмосферу в тогочасному місті й адресовані її чоловікові, якого доля закинула на Кавказ. Оригінал — англломовний, подано в українському перекладі.

«6 січня [старий стиль], 1918 р.

Сьогодні на бульварі я зустріла дам: Зенковську, Герсберг, Вартмінську і Мацакову. Припускають, що Котляревських виселили з будинку навіть швидше, ніж нас. Котляревський ховається, а одну з його дочок відвезли в броньованому автомобілі. У Харкові тривають жахи. Ти можеш не хвилюватися про одне: Районний Комітет Оборони зайняв гімназію, де Китті, а зараз і ми живемо, тому обшуки нам не загрожують» [3].

«1920. Незабаром я припинила ховатися від людей, позаяк не бачила цього кінця. Хоча одного разу, якраз після обіду о третій годині прийшла м-м Голубовська, щоб передати попередження від свого чоловіка — він сказав, що починається обшук і мені потрібно негайно бігти. Я схопила сумочку і пішла з міста до будинку залізничних робітників, де зараз проживали Філатови зі своїми родичами. Коли я підійшла до їхніх дверей, вони сказали, що буде занадто небезпечно прихистити мене, оскільки вони не впевнені в сусідах. Я пішла геть, в темряву і сніжний буран. Я думала, чи зможу я знайти нічліг сьогодні вночі? Я задала про м-м Мацакову, і вона дала притулок мені на дві ночі, після чого я ризикнула повернутися додому» [3].

Згадана в записі Мацакова цілком могла бути матір'ю доктора Миколи Моцакова.

Лікарня Мечникова в часи дитинства одного з авторів статті, Миколи Чабана, в 1966–1967 роках мала інший вигляд, ніж нині. Для його однолітків тут була колись таїна: високі тіністі дерева, темні закутки. Підліткам

неодмінно хотілося проникнути в кінозал госпітально, куди щосуботи привозили кольорове кіно. Неодмінно треба проникнути! І діти пролазили. А як не позаглядати до моргу? Нічого не видно, але тягне. Хіба можна забути поганьблену, покинуту каплицю, де скрізь як непотріб валялися зошити з описами фахівцями-судмедекспертами насильницьких смертей. Цю занедбану споруду облюбували студенти-художники: на її стінах у той час ще виднілися сумні лики святих. Ясна річ, невдовзі каплицю знесли [4].

По сусідству виріс новий хірургічний корпус. Саме туди з початком війни на сході везуть рятувати тяжкопоранених на Донбасі. З роками пішла таїна з території медичного закладу. Практично немає дерев, які нібито стали малими, а колись буяли. Усе швидко змінюється, час минає [5].

Вважаємо, справедливим було б установити на колишній будівлі общини сестер-жалібниць пам'ятну дошку на честь її першого головного лікаря Миколи Моцакова.

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

Список літератури

1. Некролог. М.П. Мацаков. Дніпрові хвили. 1912. № 20–21. С. 288–289.
2. Календар-щорічник «Придніпров'є». Катеринослав: А. Авчинников. 2012. Вип. 5. 346 с.
3. Amy Coles, Vera Urusov. *Letters of Life in an Aristocratic Russian Household Before and After the Revolution*. Edwin Mellen Press, 2000. P. 291–405.
4. Шевцова З.І., Гапонов В.В., Чабан М.П. Медики-подвижники на ниві земської медицини. *Гастроентерологія*. 2016. № 3 (61). С. 99–105.
5. Чабан М., Шевцова З., Гапонов В. З любов'ю і самозреченням. *Нариси про лікарів Придніпров'я XIX — першої половини XX століть*. Дніпро: ЛІРА, 2023. С. 179–183.

Отримано/Received 02.04.2024

Рецензовано/Revised 07.05.2024

Прийнято до друку/Accepted 16.05.2024 ■

Information about authors

M.P. Chaban, Dnipropetrovsk Regional Universal Scientific Library named after the First Slavic teachers Cyril and Methodius, Dnipro, Ukraine
Z.I. Shevtsova, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine
V.V. Gaponov, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: v_gaponov@ukr.net

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

M. Chaban¹, Z. Shevtsova², V. Gaponov³

¹ Dnipropetrovsk Regional Universal Scientific Library named after the first Slavic Teachers Cyril and Methodius, Dnipro, Ukraine

² SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

³ Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Mykola Motsakov — in the field of the Red Cross

Abstract. The article represents a life and a professional path of zemstvo doctor Mykola Petrovych Motsakov. His contribution to the development of the medical service in Katerynoslav has been presented: he worked in the community of mourning sisters, was the first chief doctor in the field of the Red Cross. He died prematurely in the prime of his life in the line of duty. Excerpts from the diary

of Princess Vera Urusova about his mother have been provided. The presented material will contribute to the popularization of the figure of the Ukrainian zemstvo doctor.

Keywords: Mykola Motsakov; zemstvo doctor; ascetic; community of mourning sisters; first chief doctor of the Red Cross Hospital; Katerynoslav (Dnipro)

Тези науково-практичної конференції
з міжнародною участю
«XII наукова сесія
Інституту гастроентерології НАМН України.
Новітні технології в теоретичній
та клінічній гастроентерології»,
присвяченої 60-річчю Державної установи
«Інститут гастроентерології НАМН України»
(Україна, Буковель, 12–14 червня 2024 р.)

V.I. Didenko, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk,
V.B. Yagmur, S.L. Melanich,
O.P. Petishko, K.A. Ruban
SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine",
Dnipro, Ukraine

**Indicators of the hemostasis system
in patients with nonalcoholic fatty liver
disease with an immune response
to SARS-CoV-2**

Purpose: to determine the features of hemostasis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with an immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Materials and methods. Thirty-seven patients with NAFLD were under observation, and immunoglobulins G to SARS-CoV-2 were detected in them. Group I consisted of 19 patients who did not suffer from COVID-19. Group II included 18 patients with COVID-19 confirmed by a polymerase chain reaction. Patients of groups I and II were vaccinated against coronavirus. Clinical symptoms, the state of hemostasis in the vascular-platelet link, the state of coagulation, the content of fibrinogen and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) were assessed in all patients.

Results. Patients with NAFLD and an immune response to SARS-CoV-2 reported a pain syndrome in 70.3 % of cases: group I more often complained of pain in the right (68.4 %) and left (52.6 %) hypochondria, group II — of epigastric pain (66.7 %). Among manifestations of dyspeptic

syndrome observed in 28 (75.7 %) patients, in group I complaints of abdominal distension (31.6 %) and stomach rumble (21.1 %) prevailed, in group II — of abdominal distension (50.0 %) and bitter taste in mouth (27.8 %). Concomitant cardiovascular pathology was detected in 32.4 % of cases. The synthetic function of the liver in terms of coagulation factors was almost preserved, but a probable increase in the content of coagulation factor II was observed in patients of group I ($p < 0.05$). PAI-1 level correlated with prothrombin content ($r = 0.365$; $p = 0.024$) and platelet count ($r = 0.368$; $p = 0.023$).

Conclusions. Patients with an immune response to SARS-CoV-2 in NAFLD had the peculiarities of the clinical picture. In particular, those who did not suffer from COVID-19 complained of pain in the right hypochondrium 1.5 times more often and noted stomach rumble 2 times more often; also, in the hemostasis system, a tendency to increase the number of platelets was revealed compared to the controls ($p > 0.05$). Meanwhile, among patients with COVID-19, abdominal bloating (by 1.6 times) and bitter taste in mouth (by 2 times) prevailed, and in the hemostasis system, a decrease in the number of platelets was noted compared to the controls ($p > 0.05$). Patients of both groups had an increase in the average number of platelets by 10 % ($p > 0.05$). A significant increase by 20 % ($p < 0.05$) was noted in the content of coagulation factor II and by 12 % in the level of PAI-1 in group I. Correlations of PAI-1 with indicators of the platelet link indicate its participation in the functioning of the homeostasis system.

V.I. Didenko, V.B. Yagmur,
I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk,
O.P. Petishko, A.O. Vashchenko
SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine",
Dnipro, Ukraine

Serological markers of insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease with immune response to SARS-CoV-2

The purpose of the study is to evaluate changes serological indices of insulin resistance in the serum of patients with non-alcoholic fatty liver disease with an immune response to SARS-CoV-2.

Materials and methods. Examined 37 patients with NAFLD with a median age of 43 (36; 54) years who had detected IgG to SARS-CoV-2 and were treated at the Department of Liver and Pancreas Diseases of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". Among the patients were 31 (83.8 %) men and 6 (16.2 %) women. Group I consisted of 19 patients who were PCR-negative for SARS-CoV-2, group II included 18 patients who had COVID-19, as confirmed by PCR testing, patients were vaccinated against coronavirus. The levels of cholesterol, triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and glucose in the blood serum were determined using Cormay reagents (Poland) on a Stat Fax 4500 analyzer (USA). The atherogenicity coefficient (AC) was calculated according to the formula of W.T. Friedewald. The TG/glucose and TG/HDL ratios were calculated by dividing the serum concentration of TG by glucose and HDL (mmol/L). The control group consisted of 20 practically healthy individuals.

Results. It was found that in patients of group I there was a statistically significant increase in the TG/Gly ratio by 1.7 times — the median value was 0.21 (0.16; 0.30) compared with the control group 0.11 (0.10; 0.13) ($p < 0.05$), while in patients of group II an even greater increase in this ratio was found by 2.4 times, where the median value was 0.35 (0.21; 0.45) ($p < 0.05$). There is an independent relationship between the level of TG/HDL-C ratio and NAFLD, which is not associated with obesity and dyslipidemia, so TG/HDL-C level can be used as the best predictor of NAFLD. Our results showed an increase in the median level of the TG/HDL-C ratio in patients of group I by 3.6 times ($p < 0.05$), which was 1.14 (0.76; 2.06), compared with healthy controls 0.32 (0.28; 0.34), and a significant statistically significant increase in group II by 6.8 times ($p < 0.05$) was observed, where the median value was 2.20 (1.12; 3.19). The difference in the levels of TG/Gly and TG/HDL-C ratio between groups I and II patients was a statistically significant increase in 1.5 times ($p = 0.038$) in the first case and 1.9 times ($p = 0.035$) in the second case, respectively.

Conclusions. It was found that patients in both groups had a statistically significant increase in ratio: TG/Gly in groups I and II by 1.7 and 2.4 times; TG/HDL-C in groups I and II by 3.6 and 6.8 times, ($p < 0.05$), the detected changes were more pronounced in patients of group II.

The TG/Gly and TG/HDL-C ratio is recommended to be included in the diagnostic algorithm for screening metabolic disorders in COVID-19 patients with overweight or obesity.

I.E. Dovhaniuk, V.V. Petrushenko,
N.V. Khammash, O.Ya. Dovhaniuk
Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University,
Vinnytsia, Ukraine

Dyslipidemia: therapy vectors and compromises

Purpose: to optimize the basic concepts for rational compromise in dyslipidemia therapy.

Materials and methods. Insufficient level of interdisciplinary competence in correction of lipid profile prompted us to balance and substantiate vector approach in dyslipidemia therapy. Complex laboratory method, methods of systemic analysis and personal observations were used in the study.

Dyslipidemia is an integral part of "metabolic syndrome" as well as its important predictor. Hence, metabolic disorders can develop in three major directions: disturbances of carbohydrate metabolism, metabolic processes as manifestation of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), and atherogenic disorders associated with atherosclerotic manifestations. All types of disorders proved to be associated with complications and risks. Dyslipidemia in cardiovascular pathology is one of the major risk factors of cardiovascular diseases, while liver steatosis results in atherogenic disorders. Elevation of LDL cholesterol and primary (familial) dyslipidemia were found to be predictors of atherogenic disorders. Lifelong statin therapy is considered concept No1 in clinical practice. Hypertriglyceridemia combines the debut of gastroenterological and endocrinological vectors, which implies the use of concept No 2 — a course of combined and personalized therapy on the basis of hypolipidemic therapy, especially in MASLD. It includes hepatotropic drugs ademethionine, betaine, natural flavonoids, antioxidants. Ursodeoxycholic acid preparations (ursochol) are commonly used in therapy. Disturbances of carbohydrate metabolism and intestinal microbiota are treated by biguanides, thiazolidinediones, multi-strain probiotics, etc.

Correction of dyslipidemia depends on its type. Among existing 5 types of dyslipidemia, type 2a and especially 2b are known to be atherogenic. Therapy of choice are statins, fibrates, PCSK9 inhibitors. It is important to consider risk/benefit ratio of statin therapy in prediction of cardiovascular events. In case when the type of dyslipidemia could not be determined, each abnormal value of lipidogram should be corrected separately, taking into account the dose and duration of therapy.

Results. Interdisciplinary holistic model was created for dyslipidemia correction with differential priority of using statin therapy and non-statin hypolipidemic therapy. Combination of statin therapy, cytoprotective therapy and hypolipidemic non-statin therapy proved to be reasonable.

Conclusions. Treatment of dyslipidemia requires the use of multi-vector therapy associated with reasonable clinical compromise, being created between concepts 1 and 2.

A.M. Halinska, O.O. Halinskyi,
N.V. Prolom, O.M. Babii

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

Biochemical parameters of gastric juice in esophageal achalasia

In the world of science and medicine, special attention is paid to the study of complex processes occurring in the stomach, in particular, the analysis of biochemical indicators of its juice.

Purpose: to evaluate the peculiarities of biochemical indicators in gastric juice in the case of esophageal achalasia.

Materials and methods. Biochemical studies of gastric juice were carried out in 22 patients with esophageal achalasia (EA), who were undergoing inpatient treatment at the institute. Patients are divided into 4 stages of esophageal achalasia: stage I (n = 4), stage II (n = 8), stage III (n = 6), stage IV (n = 4). The control group (n = 9) consisted of healthy volunteers with undiagnosed esophageal pathology. Gastric juice was collected during endoscopic examination. pH, pepsin concentration were determined, bile acids, calcium content ("Filisit-Diagnostika"), stable metabolites according to the total level of nitrogen oxide (NOx). Statistical processing of the obtained results was carried out by the method of pairwise comparisons, differences were considered probable with an error of less than 0.05.

Results. The volume of gastric juice in patients with EA stage I was (8.58 ± 1.76) ml, with stage II — (10.3 ± 1.35) ml, and with stage IV — (35.0 ± 3.15) ml, which in comparison with control values (2.90 ± 0.51 ml) was 3.0 times (p < 0.05), 3.6 times (p < 0.01) and 12.1 times (p < 0.001) respectively above. The pH level, with EA stage II, was 2.8 times higher (p < 0.05) and was at the level of values (4.45 ± 0.91), compared to control values (1.6 ± 0.2) and with EA stage IV higher by 4.3 times (p < 0.001) the indicators of which were (6.86 ± 0.62). Pepsin in gastric juice with EA stages I, II, III had preserved secretion, with EA stage IV — decreased secretion in comparison with control values (p < 0.01). There were no significant differences in the concentration of bile acids and total calcium in gastric juice (p > 0.05). According to the level of NOx concentration in gastric juice in comparison with control values (122.80 ± 15.52 μmol/l), a decrease was observed in EA stage II (by 73.3 % (p < 0.01) at a concentration of (32.72 ± 12.21) μmol/l), with stage IV (by 31.7 % (p < 0.05) at the concentration level of (83.82 ± 7.54) μmol/l).

Conclusions. It was established that the volume of gastric juice in patients with EA of stages I, II and IV was higher compared to the control group, which indicated an increase in the activity of the gastric glands due to the retention of food in the esophagus. The pH level of gastric juice is higher in patients with stage II and stage IV EA compared to control values, which indicated hypofunction of the parietal cells of the gastric mucosa. The level of stable metabolites of nitric oxide in the gastric juice was reduced in patients with EA stage IV and stage II compared to the control group, which indicated a violation of NO synthesis in epithelial cells or neurons of the gastrointestinal tract.

O.O. Halinskyi, A.M. Halinska,
N.V. Prolom, O.M. Babii

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

Manometric assessment of the esophagogastrroduodenal zone in esophageal achalasia

Purpose: to evaluate the tone of the sphincter apparatus of the esophageal-gastro-duodenal zone in patients with esophageal achalasia (EA) using digital pneumatic balloon manometry (PBM).

Materials and methods. The study was conducted in 58 patients with esophageal achalasia (EA). The subjects were divided into groups according to the stages of EA: stage I (n = 5), stage II (n = 22), stage III (n = 27), stage IV (n = 4) and control group (n = 9). The tone of anatomical constrictions was measured using a pneumatic balloon under endoscopic control. Normal values in the lower esophageal sphincter (LES) were equal to (13.70 ± 0.48) mm Hg, and in the pyloroduodenal sphincter (PDS) zone (17.15 ± 6.60) mm Hg.

Results. According to the results of PBM of anatomical narrowings of the stomach of patients with EA stage I, it was established that the pressure on the balloon when passing through the LES zone was (29.11 ± 3.96) mm Hg, which is 2.1 times (p < 0.05) higher compared to the values of the control group. While the pressure in the area of the PDS in these patients did not have statistically significant differences compared to the control and was (17.41 ± 5.17) mm Hg.

In patients with EA stage II, in relation to the control, an increase in pressure in the LES by 2.0 times (p < 0.05) and in the PDS by 2.3 times (p < 0.05) was found, corresponding to the levels of (27.44 ± 5.63) mm Hg and (40.05 ± 8.53) mm Hg. Rhythmic oscillations occurred in all patients with stage II and were characterized by an amplitude of (3.92 ± 1.35) mmHg and the period of rhythmic oscillations is (3.26 ± 0.79) s.

In patients with EA stage III, the pressure in the LES zone was 5.3 times higher than the control values (p < 0.01) and was (72.74 ± 9.38) mm Hg. The pressure in the PDS zone was (31.91 ± 7.17) mm Hg. The amplitude of the peristaltic wave was (23.61 ± 15.00) mm Hg, and its period was (26.91 ± 25.33) s. Rhythmic contractions on the balloon esophagomyogram registered in 67.0 % of patients with EA stage III had the amplitude of the peristaltic wave 2.3 times (p < 0.05) higher compared to the control, its level was equal to (23.46 ± 2.11) mm Hg, and the period of rhythmic oscillations was (3.50 ± 0.32) s.

According to the results of PBM of anatomical narrowings of the stomach of patients with EA stage IV, it was established that the pressure on the balloon when passing through the LES zone was (77.61 ± 3.38) mm Hg, which is 5.7 times (p < 0.01) higher than the values of the control group. The pressure in the PDS zone in these patients did not have statistically significant differences compared to controls and was (24.70 ± 1.12) mm Hg.

Conclusions. The data of PBM, no significant differences in pressure in the PDS were found in patients with EA in comparison with the control group and between stages of EA (p > 0.05).

The pressure in the LES with EA I and II stages was significantly higher by 4.1 times ($p < 0.01$) and with EA III and IV stages by 10.9 times ($p < 0.01$) compared to the control group. With EA III and IV stages, the pressure in the LES was 2.7 times higher ($p < 0.05$) than the pressure with EA I and II stages.

*Бойко В.В., Меркулов А.О., Авдосьєв Ю.В.,
Шевченко О.М., Зеленова Г.В., Ткач С.В.
ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії
ім. В.Т. Зайцева НАМНУ», м. Київ, Україна*

Можливості рентгеноваскулярного гемостазу у пацієнтів з геморагічними ускладненнями панкреонекрозу

Актуальність. Головними причинами летальних результатів є гнійно-септичні ускладнення панкреонекрозів, панкреатичні та кишкові нориці, арозивні кровотечі (АК) — 78, 50 та 30 % відповідно. При розвитку поліорганної недостатності летальність сягає 100 %.

Мета дослідження: підвищення ефективності результатів лікування хворих на панкреонекроз шляхом розробки нової концепції та технології лікування, заснованої на персоніфікованій клінічній картині захворювання, широкому використанні малоінвазивних хірургічних технологій.

Матеріали та методи. Усього у 75 пацієнтів були візуалізовані джерела кровотечі. При аналізі нами було виявлено, що в 37 % випадків джерелом кровотечі були артерії, що кровопостачають головку ПЗ (гастроуденальна артерія, верхня/нижня, передня/задня панкреатодуоденальні артерії), у 22 % — верхня брижова артерія та її гілки, у 26 % — артерії печінки: загальна печінкова артерія, власна печінкова артерія та права/ліва печінкові артерії. У пацієнтів, у яких було діагностовано АК, здійснення емболізації вимагає вибіркового застосування різноманітних емболізуючих речовин, засобів та пристроїв. Як емболізуючий агент у пацієнтів з АК використовувалися металеві спіралі, частинки полівінілалкоголю (ПВА), композитний клейовий матеріал Histoacryl, а також їх поєднання.

Результати. Золотим стандартом у діагностиці арозивної кровотечі при панкреонекрозі є МСКТ-ангіографія, оскільки її чутливість у діагностиці кровотеч становить 79–92 %, а специфічність при швидкості кровотрати понад 0,3 мл/хв — 92–95 %.

При арозії артеріальної стінки у 24 % випадків були використані частинки ПВА, в 8 % — Histoacryl, в 20 % — металеві спіралі, в інших випадках їх комбінація (30 %).

У разі ураження середнього сегмента артерії, залежно від типу артеріального кровопостачання печінки, використовувалися металеві спіралі або комбінація частинок ПВА, металевих спіралей або Histoacryl.

Спіралі, які є одним з найбільш поширених емболізуючих агентів, були обрані для 20 % ($n = 15$) пацієнтів. Цей вибір пов'язаний з їхньою здатністю ефективно блокувати кровотік, забезпечуючи стійке уповільнення кровотечі й при цьому стимулюючи процеси утворення тромбу.

Частинки ПВА з розмірами у діапазоні 500–1000 мікрометрів використовувалися в 24 % випадків ($n = 18$), як правило, при ураженні термінального сегмента артерії. Цей емболізуючий агент застосовується з огляду на його розміри та характеристики, забезпечуючи ефективну оклюзію уражених судин малого діаметра.

Клейовий композитний матеріал Histoacryl був застосований у 8 % випадків ($n = 6$). Цей агент має здатність утворення надійного артеріального оклюзуючого компонента шляхом склеювання судинних стінок, що дозволяє ефективно зупиняти кровотечу; так само був застосований при ураженні термінального сегмента артерії.

Комбінація різних емболізуючих агентів несе у собі великий оклюзуючий потенціал. Поєднання спіралей та частинок ПВА було використано у 21 % випадків ($n = 16$), а комбінація Histoacryl та частинок ПВА — у 8 % випадків ($n = 6$). Застосування комбінації емболізуючих агентів дозволяє поєднати переваги різних емболізуючих агентів для досягнення оптимальних результатів у складних клінічних випадках.

Сприятливий результат був зафіксований у 66 пацієнтів, що становить 88 % від загальної кількості випадків рентгеноваскулярного гемостазу. Надалі ці пацієнти були виписані з клініки інституту. Однак у 9 пацієнтів (12 %) більше ніж через два тижні настав летальний кінець, серед них у 3 пацієнтів (3,3 %) причиною смерті стали ускладнення, що виникли в результаті рентгеноваскулярного гемостазу.

Рецидивуючою кровотечею вважали кровотечу з раніше емболізованої судини (4 — 36,3 %), а повторною — кровотечу, що розвинулася із судини, яка раніше не була піддана емболізації (7 — 63,7 %).

Специфічні ускладнення після рентгеноваскулярного гемостазу із застосуванням стент-графтів розвинулися у 3 (21,4 %) випадках. Рецидив кровотечі у пацієнтів, яким був виконаний рентгеноваскулярний гемостаз із застосуванням стент-графта, розвинувся у 3 (21,4 %) пацієнтів, надалі в них було використано РВА некаліброваних частинок (Contur); джерелами кровотечі були дистальна гілка середньої ободової артерії, ВБА, ліва шлункова артерія, шлунково-сальникова артерія.

Госпітальна летальність серед пацієнтів, яким був виконаний рентгеноваскулярний гемостаз з використанням стент-графта, становила 4 (28,6 %) пацієнти, при цьому медіана часу до настання летального результату становила 3 доби.

Висновки. З урахуванням мінімальної хірургічної травми, невеликого відсотка ускладнень, а також високого технічного успіху рентгеноваскулярний гемостаз визначається як метод вибору у цієї тяжкої категорії хворих.

Госпітальна летальність серед пацієнтів з арозивною кровотечею, які перенесли рентгеноваскулярний гемостаз, становить 12 % і відзначена лише у пацієнтів з ангіографічними ознаками екстравазації контрастного препарату. У 88 % пацієнтів гемостаз привів до сприятливого результату.

Розроблений лікувально-діагностичний алгоритм рентгеноваскулярного гемостазу є високоефективним методом лікування арозивної кровотечі, що виникла на тлі панкреонекрозу.

Бондаренко О.О.

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

НПЗП-ентеротоксичність: як досягнути гастроінтестинальної безпеки в клінічній практиці?

За даними ВООЗ, близько 20 % населення земної кулі регулярно приймають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Спектр показань до їх застосування досить широкий, а побічні ефекти, у тому числі серйозні, досить часто відзначаються внаслідок широкого, а нерідко й безконтрольного їх застосування при різних патологічних станах.

На вибір оптимального НПЗП для конкретного пацієнта впливає цілий комплекс факторів: ефективність, безпека, селективність щодо ЦОГ-2, наявність токсичної дії на хрящ (що особливо важливо при остеоартрозі), фармакодинамічні властивості, зручність дозування, форма випуску, сумісність з іншими лікарськими засобами, вартість, індивідуальна чутливість пацієнта, його вік, наявність основного захворювання, супутньої патології. Отже, НПЗП, з одного боку, є незамінними препаратами для лікування багатьох захворювань, а з іншого — мають значну кількість різних небажаних ефектів, пов'язаних як із самими ліками, так і з взаємодією їх з іншими активними хімічними сполуками.

Проблема НПЗП-гастропатії широко обговорюється в літературі, що багато в чому зумовлено можливостями її профілактики та лікування з використанням інгібіторів протонної помпи. Питанням НПЗП-залежного ураження кишечника впродовж тривалого часу приділялася значно менше уваги, що може бути пов'язано з меншими інструментальними можливостями діагностики цих уражень і відсутністю ефективних засобів для їх профілактики й лікування.

Справжня частота пошкоджень тонкого кишечника стала очевидною лише після появи принципово нових ендоскопічних методів — капсульної ендоскопії та двобалонної ентероскопії. У даний час близько 40 % шлунково-кишкових побічних ефектів НПЗП припадає на кишечник. За іншими даними, виразки кишечника виявляються в 30–40 % людей, які приймають НПЗП, кровотеча та анемія — у третини, а запальне ушкодження слизової оболонки (СО) кишечника — у понад 2/3 хворих. При цьому наголошується, що навіть нетривалі курси прийому НПЗП і застосування низьких кардіологічних доз ацетилсаліцилової кислоти супроводжуються ушкодженням СО кишечника.

Основною ознакою НПЗП-ентеропатії є субклінічна кровотеча, що призводить до розвитку хронічної залізодофіцитної анемії, яка супроводжується суттєвим зниженням кисневої ємності крові, зменшенням стійкості до навантажень і, зрештою, підвищує ризик розвитку кардіоваскулярних катастроф.

У низці досліджень зазначається, що інгібітори протонної помпи малоефективні щодо лікування і профілактики НПЗП-ентеропатії. Водночас ребаміпід як цитопротектор схвалений і широко використовується

в багатьох країнах, у тому числі в Україні. Крім відомих фармакологічних властивостей, таких як індукція простагландинів, пригнічення вільних радикалів та інгібування запальних цитокінів, усе частіше повідомляється про його здатність відновлювати експресію Shh (ген, відповідальний за клітинне старіння), коригувати роботу сигнальних шляхів, пригнічувати експресію генів, пов'язаних з апоптозом, що відіграють важливу роль у реалізації його захисних і загоюючих ефектів на СО ШКТ, особливо СО кишечника.

Бондаренко О.О., Сімонова С.А.

Дніпровський державний медичний університет,
м. Дніпро, Україна

Дуоденальна гетеротопія слизової оболонки шлунка: клініко-морфологічні особливості

Дуоденальна гетеротопія слизової оболонки шлунка (ДГШ), або гетеротопія слизової оболонки (СО) шлунка в дванадцятипалу кишку (ДПК) — уроджена патологія, при якій ділянки СО шлунка локалізуються в ДПК, що проявляється поліпоподібними і нодулярними утвореннями, значення яких продовжує вивчатись.

Мета: проаналізувати клінічні прояви, ендоскопічні й гістологічні особливості вогнищ гетеротопії в пацієнтів з ДГШ з метою удосконалення діагностики даної патології.

Матеріали та методи. Проведено аналіз скарг, результатів ендоскопічного і гістологічного досліджень 6 пацієнтів з ДГШ віком 27–67 років, серед них 3 жінки і 3 чоловіки. Верхню ендоскопію проводили за допомогою відеоендоскопа Olympus EVIS EXERA-190 (Японія). Гістологічні препарати з біоптатів, отриманих з ділянок нодулярних утворень у цибуліні ДПК, забарвлювали гематоксилін-еозином.

Результати. Усі пацієнти мали скарги диспептичного характеру (печія, відрижка, біль в епігастрії, переважно натще, відрижка повітрям, періодична нудота). При ендоскопічному дослідженні в усіх пацієнтів виявлено нодулярні або поліпоподібні утворення в цибуліні ДПК, представлені декількома або множинними дрібними випинаннями від 2 до 6 мм, що були згруповані в ділянку в обмеженій зоні, розташованій на передній і/або задній стінках цибуліни. Усі ураження були «сидячими», на широкій основі (Paris 0-Is). Колір слизової, що їх вкривала, не відрізнявся від оточуючої. У двох випадках мала місце рубцева деформація цибуліни ДПК.

Гістологічно в усіх випадках у структурі СО ДПК виявлено наявність тісно розташованих залоз фундаментального відділу шлунка, що включали паріетальні й головні клітини. У 4 випадках (66,7 %) у вогнищах гетеротопій слизової оболонки шлунка зафіксовано наявність мікроорганізмів *H. pylori*.

Висновки. Отже, в усіх випадках було встановлено гетеротопію СО фундаментального відділу шлунка в ДПК, що супроводжувалась диспептичними скаргами й більше ніж у половині випадків була асоційована з *H. pylori*.

Вважаємо за необхідне проведення точної морфологічної ідентифікації поліпоподібних уражень у цибуліні ДПК для встановлення точного діагнозу й виключення іншої патології (аденом, гіперплазії брунерових залоз), що потребують іншої тактики лікування.

Бондаренко О.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Поетапний підхід до діагностики та лікування гострого неускладненого дивертикуліту. Найкращі практичні поради оновленої клінічної практики Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) 2021

Дивертикуліт товстої кишки — це поширене шлунково-кишкове захворювання, яке непередбачувано рецидивує і може призвести до хронічних шлунково-кишкових симптомів. Пацієнтами із цим захворюванням зазвичай займаються гастроентерологи. Метою цього оновлення клінічної практики є надання практичних і науково обґрунтованих порад щодо лікування дивертикуліту. Переглянуто систематичні огляди, метааналізи, рандомізовані контрольовані дослідження й обсерваційні дослідження, щоб розробити 14 найкращих практик.

Отже, комп'ютерна томографія часто необхідна для встановлення діагнозу. Злоякісне новоутворення товстої кишки рідко помилково діагностується як дивертикуліт.

Чи слід пацієнтам робити колоноскопію після епізоду дивертикуліту, залежить від історії пацієнта, результатів останньої колоноскопії, тяжкості й перебігу захворювання. У пацієнтів з дивертикулітом і хронічними симптомами в анамнезі слід виключити альтернативні діагнози за допомогою як візуалізації, так і нижньої ендоскопії.

Антибіотикотерапія може застосовуватися вибірково, а не рутинно в імунокомпетентних пацієнтів з легким гострим неускладненим дивертикулітом. Пацієнтам з ослабленим імунітетом наполегливо рекомендується лікування антибіотиками. Для зниження ризику рецидиву пацієнти повинні повноцінно харчуватися, мати нормальний індекс маси тіла, бути фізично активними, не палити, уникати прийому нестероїдних протизапальних препаратів, крім аспірину, призначеного для вторинної профілактики серцево-судинних захворювань. У той же час пацієнти повинні розуміти, що генетичні фактори також сприяють ризику дивертикуліту.

Пацієнтам слід пояснити, що ризик розвитку ускладненого дивертикуліту найвищий при першому зверненні. Виходячи з кількості епізодів, не слід рекомендувати планову сегментарну резекцію. Натомість обговорення елективної сегментарної резекції має бути персоналізованим з урахуванням тяжкості захворювання, уподобань і цінностей пацієнта, а також ризиків і переваг.

Хоча в більшості пацієнтів ніколи не виникає перфорації або абсцесу, неускладнені рецидиви є тягарем для пацієнтів. Пацієнти часто звинувачують себе в епі-

зодах і хвилюються щодо рецидиву, перфорації та необхідності хірургічного втручання. Гастроентерологи можуть полегшити багато з цих проблем, поставивши точний діагноз, усунувши хронічні наслідки й ознайомивши пацієнтів з факторами ризику, прогнозом і показаннями до хірургічного втручання. Незважаючи на те, що поради в цьому документі базуються на доказах низької та середньої якості, дослідження тривають і зрештою можуть визначити кращі варіанти лікування і профілактики дивертикуліту.

Височина І.Л.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Діагностичний пошук і лікувальні стратегії при синдромі диспепсії

Актуальність проблеми диспептичних порушень у медичній практиці насамперед пов'язана з тим, що:

— кожна третя людина протягом життя відчуває симптоми диспепсії;

— диспепсія — четвертий за частотою діагноз у світі, який встановлюють сімейні лікарі й терапевти при первинному зверненні, та один з найбільш поширених симптомокомплексів, що зустрічаються в практиці внутрішньої медицини.

В Україні поширеність функціональної диспепсії досягає 30–40 %. Глобальна поширеність недослідженої диспепсії в дорослих становить близько 20,8 % і залежить від географічного положення (від 7 до 41 %) і визначення захворювання (Ford A.C., Magwaha A., Sood R., Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. Gut. 2015;64:1049-1057. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307843). Відповідно до Європейських рекомендацій із ведення диспепсії та гастропарезу (UEG, 2020) функціональна диспепсія — один з найчастіших станів, які трапляються в клінічній практиці.

За Римськими критеріями IV (2016) функціональна диспепсія — це будь-яка комбінація 4 симптомів: постпрандіального переповнення, ранньої ситості, епігастрального болю й епігастральної печії, які є досить сильними, отже, перешкоджають повсякденній діяльності та виникають щонайменше 3 дні на тиждень протягом останніх 3 місяців або тривають упродовж пів року з відсутністю даних про органічну патологію.

На сьогодні ефективність фармакологічного лікування першої лінії функціональної диспепсії, включно з інгібіторами протонної помпи і прокінетиками, залишається незадовільною, що потребує пошуку нових дієвих підходів до контролю симптомів диспепсії.

Переваги й перспективи застосування препарату гастритол пов'язані з тим, що його використання дозволяє уникнути поліпрагмазії, отже, один препарат вирішує різні проблеми пацієнта за рахунок доведених механізмів дії:

— панель «Боротьба з диспепсією» (спазмолітичний, антигіперперистальтичний ефекти, антисекреторна дія щодо кишкової рідини) та нормалізація трав-

лення за рахунок холеретичної активності, збільшення секреції панкреатичних ферментів, підсилення постпрандіальної гіперемії (репарація слизової);

— панель «Боротьба з виразкою» — доведена анти-*H.pylori*-активність, зменшує секрецію соляної кислоти, збільшує продукцію муцинів; загоює виразки;

— панель «Боротьба з патогенетичними механізмами» — доведений протизапальний ефект, антиоксидантний, імуномодулюючий, вплив на амінокислотний метаболізм.

До переваг і перспектив гастритолу також можна віднести те, що він дозволений у педіатрії із 7 років життя, отже, є безпечним та ефективним, контролює функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту; може бути рекомендований не тільки при вже встановленому діагнозі з кластеру функціональних та органічних захворювань шлунково-кишкового тракту, а ще на етапі діагностичного пошуку проблем пацієнта і верифікації діагнозу.

Господарський І.Я., Козак О.А.

ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль, Україна

Особливості показників трансаміназ у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки й підвищеним лептином

Актуальність. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) стає все більш поширеною у світі. Пацієнти з НАЖХП можуть мати підвищений рівень трансаміназ, що є показником пошкодження печінки. Лептин, який виробляється жировою тканиною, має ключове значення в регуляції обміну речовин, а також є предиктором виявлення НАЖХП на ранніх стадіях для успішного лікування даної хвороби в подальшому.

Мета: виявити вплив підвищеного рівня лептину на перебіг НАЖХП.

Матеріали та методи. До дослідження увійшли 137 пацієнтів — 51 жінка і 86 чоловіків віком від 35 до 60 років, які були поділені на 2 групи залежно від рівня лептину. До першої групи увійшли пацієнти, у яких рівень лептину в крові був у межах норми (51 пацієнт), до другої групи — усі пацієнти з підвищеним рівнем лептину (86 пацієнтів).

Усі пацієнти мали ознаки стеатозу при НАЖХП. Критеріями включення в дослідження були клінічні, інструментальні й лабораторні прояви стеатозу і НАЖХП (у тому числі результати валідизованих тестів для виявлення фіброзу при НАЖХП — Fib-4, NAFLD Fibrometer), відсутність алкогольного анамнезу, а також цукрового діабету.

Результати. Після отриманих нами результатів обстеження пацієнтів обох груп нами були відзначені певні закономірності. Зокрема, серед пацієнтів групи 1 (з нормальним лептином у крові) середній рівень АЛТ був $(45,17 \pm 9,30)$ од/л, при тому найменшим значенням було 31 од/л, а найбільшим — 63,2 од/л, середній показник АСТ становив $(43,2 \pm 7,7)$ од/л, найменше значення

було визначити індекс де Рітиса, який становив 0,96.

При інтерпретації показників групи 2 було відзначено наступне: середній рівень АЛТ був $(60,184 \pm 6,48)$ од/л, при тому найменшим значенням було 43,9 од/л, а найбільшим — 71 од/л, середній показник АСТ становив $(56,69 \pm 4,36)$ од/л, найменше значення — 44,9 од/л, а найбільше — 64 од/л, індекс де Рітиса — 0,94.

Дані показники підтверджують наявність НАЖХП у пацієнтів і свідчать про помірну активність процесу. Показники, отримані після обстеження пацієнтів, вказують на те, що в пацієнтів з підвищеним рівнем лептину показники АЛТ та АСТ були значущо вищими порівняно з пацієнтами з нормальним рівнем лептину в крові (АЛТ 45,17 од/л у першій групі та 60,184 од/л — у другій і АСТ 43,2 і 56,69 од/л відповідно).

Висновки. Отримані нами результати дають можливість стверджувати, що підвищений рівень лептину в крові пацієнтів не лише є предиктором виникнення НАЖХП, але й впливає на перебіг даної хвороби, ускладнюючи його.

Гріднєв О.Є.

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба в пацієнтів з ожирінням

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) має асоціацію з метаболічними порушеннями, тому частіше зустрічається в країнах зі значною поширеністю ожиріння і метаболічного синдрому. Збільшення частоти симптомів ГЕРХ спостерігається в осіб, які набирають вагу, а підвищений ризик розвитку ГЕРХ асоціюється з високим індексом маси тіла і високим вмістом жирів у їжі. Розвиток ГЕРХ при ожирінні пов'язаний з декількома чинниками: механічними (підвищення внутрішньочеревного тиску внаслідок збільшення об'єму жирової тканини, підвищення стравохідно-шлункового градієнта, кіста стравохідного отвору, що зустрічається значно частіше в осіб з надмірною масою тіла); ендокринними (адипоцитарні гормони впливають на стан слизової оболонки стравоходу, тому їх дисбаланс обумовлений ожирінням, не може не впливати на ГЕРХ). Крім того, ожиріння обумовлює збільшення синтезу прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини α , інтерлейкіну-1 β та ін.), які вивільнюються в кровообіг і легко отримують доступ до епітелію стравоходу через капіляри у власній пластинці, яка стає негерметичною внаслідок їх впливу, тоді як витік рідини із цих негерметичних капілярів у міжклітинний простір створює гідростатичну силу, яка розширює міжклітинні простори, знижуючи захист слизової стравоходу і сприяючи пошкодженню слизової стравоходу через рефлюкс шлункового вмісту, обумовлюючи розвиток рефлюкс-езофагіту, стравоходу Баретта й аденокарциноми стравоходу. Зростання індексу маси тіла у хворих на ГЕРХ провокує

розвиток гіперплазії базальних клітин, нейтрофільної інфільтрації та ерозивних уражень у слизовій оболонці стравоходу і порушень моторики стравоходу.

Враховуючи вищенаведене, пацієнтів з коморбідністю ГЕРХ та ожиріння слід заохочувати до зниження маси тіла і зменшення окружності талії переважно шляхом зміни способу життя, включно з режимом харчування і збільшенням фізичної активності. Втрата ваги за рахунок зменшення щоденного споживання калорій, фізичної активності й поведінкових стратегій може призвести до повного зникнення симптомів ГЕРХ. Також для лікування ГЕРХ у пацієнтів з ожирінням існують доступні, ефективні й безпечні лікарські засоби, здатні як захистити, так і відновити пошкоджену слизову оболонку стравоходу — езофагопротектори, інгібітори протонної помпи, що є важливим компонентом терапії в пацієнтів з вищезазначеною коморбідністю поряд зі зміною способу життя.

Демешкіна Л.В.

Державна установа «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Взаємозв'язки між психоемоційним станом і статтю у хворих з гастроентерологічною патологією

Мета: дослідити взаємозв'язки між психоемоційним станом і статтю у хворих з гастроентерологічною патологією.

Матеріали та методи. В обстеження включені 80 осіб із захворюваннями травної системи віком ($38,7 \pm 1,0$) року, з них 57 чоловіків і 23 жінки. Для вивчення тривоги та депресії була використана шкала HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale). Результати тестування трактувались таким чином: якщо пацієнт за даними анкетування набрав 0–7 балів за шкалами депресії або тривоги, то це трактувалося як норма, 8–10 балів — як субклінічно виражена депресія або тривога залежно від того, за якою шкалою було більше ніж 7 балів, 11 балів і вище — клінічно виражена депресія або тривога.

Результати. Встановлено, що в 32 з 80 (40,0 %) обстежених пацієнтів діагностувалися депресивні і/або тривожні зміни різного ступеня вираженості за шкалою HADS, які у 12,5 % з них поєднувалися.

Тривожні зміни були виявлені у 28 з 80 (35,0 %) хворих, депресивні — лише в 15 з 80 (18,8 %) пацієнтів з гастроентерологічною патологією.

При вивченні залежності психоемоційних змін від гендерного фактора встановлено, що депресія зустрічалася майже з однаковою частотою в жінок і чоловіків — у 17,4 та 19,3 % відповідно, у той час як тривога значно частіше зустрічалася в жінок (47,8 % проти 29,8 %).

Слід підкреслити, що хоча депресивні прояви діагностувалися майже однаково часто в жінок і чоловіків, клінічно виражена депресія виявлялася 2,5 раза частіше в жінок, ніж у чоловіків, однак кількість обстежених досить незначна, щоб зробити остаточні висновки.

Висновки. У 40,0 % обстежених пацієнтів з гастроентерологічною патологією діагностувалися депресивні і/або тривожні зміни різного ступеня вираженості, які у 12,5 % випадків поєднувалися. Депресивні особливості зустрічалася майже з однаковою частотою в жінок і чоловіків, у той час як тривога значно частіше спостерігалася у хворих жіночої статі. Водночас клінічно виражена депресія в 2,5 раза частіше зустрічалася в жінок, ніж у чоловіків. Однак необхідні подальші дослідження на більшій кількості хворих, щоб зробити остаточні висновки про гендерні особливості психоемоційних змін у пацієнтів з гастроентерологічною патологією.

Джанелідзе Д.Т.

ГастроЦентр OLYMED, м. Київ, Україна

Взаємозв'язок аміаку і функціонування кишкової мікрофлори

Печінкова енцефалопатія (ПЕ) є неврологічним розладом, який виникає в пацієнтів з печінковою недостатністю. Фармакотерапія є основним терапевтичним варіантом ПЕ. Вона націлена на патогенез ПЕ шляхом зниження рівня аміаку, поліпшення передачі сигналу нейромедiatorів і модуляції мікробиоти кишечника. Порівняно зі здоровими особами кишкова мікробиота пацієнтів із захворюваннями печінки суттєво відрізняється і пов'язана з виникненням ПЕ. Крім того, кишкова мікробиота тісно пов'язана з кількома ланками патогенезу ПЕ, включно з теорією інтоксикації аміаком, що сприяє когнітивним і моторним розладам у пацієнтів. Відновлення гомеостазу кишкових бактерій або забезпечення специфічними пробіотиками має значний вплив на неврологічні розлади при ПЕ.

Отже, ця доповідь спрямована на з'ясування потенційних мікробних механізмів і метаболічних ефектів через вісь «кишечник — мозок» і потенційної ролі кишечника як терапевтичної мішені при ПЕ. Ефективне відновлення стінок кишечника, де за сприятливих умов інулін з пробіотиками відновлять флору, і його роботу зможе забезпечити колонзак.

Дорофеев А.Е., Приходько В.М.

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

Ведення хворих з постінфекційним синдромом подразненого кишечника

Мета: оцінка клінічних особливостей, змін кишкового мікробиому, психоемоційного стану та якості життя у хворих з постінфекційним синдромом подразненого кишечника (ПІ-СПК) і оцінка ефективності застосування рифаксиміну в цих пацієнтів.

Матеріали та методи. Робота мала характер відкритого рандомізованого мультицентрового порівняльного дослідження в паралельних групах. Обстежено 84 хворих з ПІ-СПК віком від 22 до 70 років, які були

рандомізовані на 2 групи. Першу з них (основна група дослідження) становили 40 пацієнтів, які приймали рифаксимін 1200 мг на добу 14 днів. Другу (група порівняння) — 44 хворі з ПІ-СПК, які приймали стандартну терапію. Усім пацієнтам проведено фізикальне обстеження і дослідження кишкової мікробіоти шляхом полімеразної ланцюгової реакції. Для вивчення психоемоційного статусу використовували шкалу HADS, а оцінка якості життя проводилась за опитувальником MOS 36-Item Short-Form Health Status Survey (SF-36).

Результати. Клінічний перебіг ПІ-СПК мав деякі особливості. Серед хворих переважали пацієнти з діареєю та метеоризмом, які мали скарги на втрату апетиту і зміну харчових вподобань, при ПІ-СПК клінічні або субклінічні прояви тривоги були виявлені в кожного другого хворого, а клінічно виражена депресія діагностована в кожного четвертого пацієнта, це корелювало із зниженням якості життя. Клінічні й психоемоційні прояви пов'язані зі змінами кишкового мікробіому, що характеризувались відносним збільшенням бактеріальної маси умовно-патогенної флори, зменшенням *Bifidobacterium* spp., *Enterococcus* spp. при зростанні рівнів *Clostridium difficile*, *Citrobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae* і *Parvimonas micra*. Використання рифаксими́ну у хворих з ПІ-СПК основної групи сприяло швидкому зменшенню абдомінального білю, нормалізації випорожнень, що корелювало із підвищенням показників якості життя і зменшенням психоемоційних розладів. Ці клінічні зміни були пов'язані з нормалізацією бактеріальної маси облігатної та умовно-патогенної флори, кількісного і якісного складу кишкового мікробіому.

Висновки. Використання рифаксими́ну в пацієнтів із ПІ-СПК було ефективним у комплексній терапії та сприяло позитивній клінічній і мікробіологічній динаміці.

Драгомирецька Н.В., Іжа Г.М.
ДУ «Український НДІ медичної реабілітації та курортології МОЗ України», м. Одеса, Україна

Своєчасна діагностика та сучасне лікування — запорука успішної терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози та її тяжких наслідків

Екзокринна недостатність підшлункової залози (ЕНПЗ), згідно з європейськими й американськими клінічними практичними рекомендаціями 2023 року, є незалежним чинником тяжких наслідків і ризику смерті в пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП). Тому важливо якомога раніше діагностувати ЕНПЗ і почати лікування замісною ферментною терапією.

Клінічний випадок. Хворий Л., 1961 р. народження, 08.05.2023 звернувся в поліклініку ДУ «Український НДІ МР та К МОЗ України» зі скаргами на втрату апетиту, нудоту, здуття живота, жовтяницю. У 1996 р. переніс поздовжню панкреатоеюностомію з приводу загострення хронічного індуративного панкреатиту. До недавнього часу почував себе добре, порушення в

харчуванні заперечує. У січні 2023 р. переніс COVID-19. При огляді шкірні покриви та склери іктеричні, живіт здутий, визначено ожиріння 2-го ступеня. Біохімічний аналіз крові свідчить про наявність виражених синдромів цитолізу і холестази (загальний білірубін перевищує норму в 4 рази за рахунок прямого білірубину, аланінамінотрансфераза перевищує норму у 12 разів, аспартатамінотрансфераза і гамма-глутамат-трансфераза — в 11 разів). За даними ультразвукового (УЗ), комп'ютерного і магнітно-резонансного, ендо-УЗ досліджень встановлено ознаки стенозування інтрапанкреатичної частини холедоху, біліарної гіпертензії, вірсунготензії, що обумовлено фіброзними змінами підшлункової залози. Призначено лікування: креон, дуспаталін, гептрал, урсодезоксихолева кислота. Через 10 днів після проведеного лікування хворий почуває себе добре, жовтяниця відсутня, на 15-й день нормалізувались показники цитолізу і холестази.

Висновки. Довготривалий (27 років) перебіг ХП з ЕНПЗ призвів до фіброзно-дегенеративних змін підшлункової залози, ураження біліарної системи і гострого холестатичного гепатиту. Встановлено ефективність застосування призначеного лікування, завдяки якому вдалося поліпшити стан хворого, нормалізувати показники цитолізу і холестази, уникнути оперативного втручання.

Завгородня Н.Ю., Татарчук О.М.,
Кленіна І.А., Петішко О.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Цитокіновий профіль та інсулінорезистентність у дітей з надмірною вагою та ожирінням

Мета дослідження: вивчити зміни цитокінового профілю в умовах інсулінорезистентності в дітей із надмірною вагою та ожирінням.

Матеріали та методи. Обстежено 104 дитини з надмірною вагою та ожирінням віком від 10 до 17 років (середній вік — $12,15 \pm 2,51$) року, які перебували у відділенні дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Оцінку стану трофіки проводили шляхом розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) і зіставлення з таблицями сигмальних відхилень (Z-score) значень ІМТ відповідно до віку і статі. При значенні ІМТ у межах 1–2 Z-score діагностували надмірну вагу, при перевищенні ІМТ межі 2 Z-score діагностували ожиріння.

У сироватці крові імуноферментним методом визначали рівень інсуліну, інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-10 (IL-10), фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α). Оцінку інсулінорезистентності проводили за допомогою гомеостатичної моделі з розрахунком індексу НОМА-IR за формулою: $\text{НОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)}}{22,5}$.

Розподіл пацієнтів на групи відбувся залежно від рівня НОМА-IR: I групу становили 23 дитини з нормальним рівнем (НОМА-IR до 75 перцентилі відповідно до

віку і статі), II група — 46 дітей з помірним підвищенням (НОМА-IR до 6,0), III група — 35 дітей зі значним підвищенням (НОМА-IR понад 6,0).

Результати. У досліджуваних групах спостерігалось зростання середніх значень рівнів прозапальних цитокінів, яке відбувалось паралельно зі збільшенням НОМА-IR. Так, медіана рівня IL-6 у хворих III групи була в 2,5 раза ($p < 0,05$) вищою, а медіана рівня TNF- α — у 2,0 раза ($p < 0,05$) вищою порівняно з відповідними показниками II групи. У той же час вміст протизапального цитокіну IL-10 знижувався при збільшенні інсулінорезистентності. Так, медіана вмісту IL-10 у дітей III групи була в 1,5 рази ($p = 0,1$) нижчою порівняно з II групою. Виявлений позитивний кореляційний зв'язок рівнів IL-6 та інсуліну ($r = 0,432$; $p < 0,05$), індексу НОМА-IR ($r = 0,416$; $p < 0,01$), TNF- α ($r = 0,768$; $p < 0,01$).

Висновки. У дітей з надмірною вагою та ожирінням прогресування інсулінорезистентності супроводжується активацією механізмів запалення, зростанням рівнів прозапальних цитокінів (TNF- α і IL-6), що підтверджується позитивним кореляційним зв'язком TNF- α , IL-6 та НОМА-IR, а також зменшенням вмісту IL-10.

Кидибиц С.С., Сірчак Є.С., Сірчак С.С.
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
м. Ужгород, Україна

Зміна рівня нейрокініну В у сироватці крові у хворих з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою після холецистектомії

Мета: дослідити особливості зміни рівня нейрокініну В (НК-В) у сироватці крові у хворих з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) після холецистектомії (ХЕ).

Матеріали та методи. Обстежено 68 хворих після ХЕ. Контрольну групу становили 20 фактично здорових осіб. При обстеженні пацієнтів застосовано загальноклінічні методи дослідження. Хворих після ХЕ розподілено на дві групи: у I групу ввійшло 30 хворих після ХЕ без клінічних та ендоскопічних ознак уражень езофагогастроудоденальної зони; II групу становили 38 хворих після ХЕ та ГЕРХ. Для підтвердження діагнозу ГЕРХ хворим після ХЕ виконано фіброєзофагогастроудоденоскопію, а також проведено добовий рН-моніторинг. У сироватці крові методом імуноферментного аналізу досліджено рівень НК-В з використанням тест-системи фірми Wuhan Fine Biotech Co., Ltd (Китай).

Результати. ГЕРХ у пацієнтів після ХЕ часто проявляється атиповою клінічною симптоматикою (кардіологічні, бронхолегеневі, отоларингологічні, стоматологічні «маски»), що діагностовано у 20 (52,6 %) обстежених, тоді як типові стравохідні ознаки встановлено у 18 (47,4 %) хворих. Аналіз рівня НК-В у сироватці крові у хворих на ГЕРХ після ХЕ вказує на його підвищення порівняно з показниками контрольної групи (до $1,085 \pm 0,027$) нг/мл при нормі $(0,274 \pm 0,011)$ нг/мл у

контрольній групі, $p < 0,001$). У хворих I групи після ХЕ також визначено збільшення рівня НК-В у сироватці крові (до $0,589 \pm 0,034$) нг/мл, проте цей показник вірогідно відрізняється від показника у хворих II групи — $p < 0,01$. Встановлено залежність рівня НК-В у сироватці крові у хворих II групи залежно від клінічної форми ГЕРХ. У хворих II групи з типовими клінічними ознаками ГЕРХ після ХЕ рівень НК-В у сироватці крові становив $(0,837 \pm 0,012)$ нг/мл, тоді як у пацієнтів з атиповими клінічними формами ГЕРХ — $(1,215 \pm 0,028)$ нг/мл, $p < 0,01$. Отже, у хворих на ГЕРХ після ХЕ встановлено підвищення показника НК-В у сироватці крові, особливо при атиповому клінічному перебігу рефлюксної хвороби. Необхідні подальші дослідження для визначення ролі тахікінінів (НК-В) у формуванні ГЕРХ у пацієнтів після ХЕ.

Висновки. У хворих на ГЕРХ після ХЕ встановлено підвищення рівня НК-В у сироватці крові з максимальним відхиленням від норми в пацієнтів з позастравохідними клінічними проявами рефлюксної хвороби.

Кулаєць В.М., Кулаєць Н.М.
Івано-Франківський національний медичний
університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Сучасні принципи лікування синдрому подразнення товстого кишечника із застосуванням агомелатину

Актуальність теми. Поява синдрому подразненого кишечника (СПК) окрім абдомінального болю, здуття живота, розладів випорожнень асоціюється зі значним погіршенням якості життя (Talley N.J. et al., 2022) і розвитком психосоматичних розладів (Wilhelmsen I., 2023). Ключем до вирішення цієї проблеми може стати вивчення стану секреції нейрогормону мелатоніну в організмі таких пацієнтів. Мелатонін, окрім найбільш відомого впливу на сон і циркадні ритми організму, є регулятором гастроінтестинальної моторики, підвищує місцевий імунітет слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (Konturek S.J. et al., 2022).

Метою дослідження було вивчення патогенетичного впливу мелатоніну на перебіг СПК та ефективності застосування агомелатину в цієї категорії хворих з метою корекції диспептичних скарг, дисгормональних і психоневрологічних порушень.

Матеріали та методи. Нами обстежено 32 хворі на СПК із переважанням запорів. У динаміці проводили загальноклінічні й клініко-лабораторні обстеження, інструментальні (колоноскопію, ультрасонографічне дослідження органів черевної порожнини), імуноферментні (визначення рівня метаболіту мелатоніну — 6-сульфатоксимелатоніну (6-COM) — у ранковій сечі), анкетування (визначення інтенсивності клінічної симптоматики за шкалою Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), рівня депресії за опитувальником Бека). Хворі були розподілені на дві групи. Першу групу (контрольну) становили 14 осіб, які отримували базове лікування СПК згідно з Римськими критеріями IV (2016).

Другу (основну) групу — 18 пацієнтів, яким у комплексі призначали агомелатин (мелітор) по одній таблетці 25 мг 1 раз на добу перед сном, 14–30 днів.

Результати. Інтенсивність клінічної симптоматики за шкалою GSRS у хворих другої групи вірогідно вища, ніж у пацієнтів першої групи: ($9,5 \pm 0,3$) бала і ($7,6 \pm 0,4$) бала відповідно, $P < 0,05$. В усіх пацієнтів із СПК за результатами опитувальника Бека виявлено високий рівень депресії порівняно зі здоровими — ($10,7 \pm 0,7$) бала і ($5,1 \pm 0,3$) бала відповідно, $P < 0,05$. Рівень екскреції 6-СОМ у хворих на СПК був нижчий ($19,52 \pm 0,85$ нг/мл) порівняно зі здоровими ($43,02 \pm 2,15$ нг/мл). Після проведеного курсу лікування в основній групі практично в усіх хворих відмічали зникнення клінічної симптоматики СПК. Рівень депресії знизився з ($10,7 \pm 0,7$) бала до ($6,3 \pm 0,2$) бала, відзначалося і вірогідне підвищення екскреції 6-СОМ до ($35,00 \pm 2,15$) нг/мл. Тоді як у контрольній групі хворих мала місце лише тенденція до зниження клінічної симптоматики СПК.

Висновки. При СПК спостерігається зниження забезпеченості організму мелатоніном з вірогідним підвищенням інтенсивності клінічної симптоматики, вираженими психоневрологічними розладами, що обґрунтовує доцільність додаткового використання екзогенного мелатоніну (мелітору) в лікуванні цієї категорії хворих.

Марошан М.Т., Сірчак Є.С.,
Грига В.І., Фабрі З.Й.
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
м. Ужгород, Україна

Роль дисфункції ендотелію у формуванні печінкової енцефалопатії у хворих на цироз печінки на фоні неалкогольної жирової хвороби печінки при COVID-19

Мета: визначити зв'язок між вираженістю дисфункції ендотелію (ДЕ) і прогресуванням печінкової енцефалопатії (ПЕ) у хворих на цироз печінки (ЦП) на фоні неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) при COVID-19.

Матеріали та методи. Обстежено 34 хворі на ЦП на тлі НАЖХП при COVID-19. Контрольну групу становили 20 фактично здорових осіб. Ступінь ПЕ визначали за допомогою нейропсихометричного тестування. Дисфункцію ендотелію оцінювали за методикою D. Selegmajer (визначали показники ендотеліозалежної (ЕЗВД) і ендотелінезалежної вазодилатації (ЕНВД) на плечовій артерії). Також у сироватці крові методом імуноферментного аналізу визначали рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1) за допомогою тест-системи фірми Biomedica (Австрія). Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалися за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc., USA) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати. В обстежених хворих на ЦП на тлі НАЖХП при COVID-19 діагностовано переважно латентну ПЕ (у 58,8 % обстежених) і ПЕ І ст. (у 41,2 % хворих відповідно). У всіх хворих на ЦП на фоні НАЖХП при COVID-19 діагностовано ДЕ, що проявлялось збільшенням показника ЕТ-1 до ($0,84 \pm 0,06$) фмоль/мл при нормі ($0,33 \pm 0,07$) фмоль/мл у контрольній групі, $p < 0,001$. Також встановлено вірогідне зменшення показників ЕЗВД (до ($9,14 \pm 0,41$) %) та ЕДНВ (до ($17,23 \pm 0,26$) %) у хворих на ЦП при COVID-19 порівняно з показниками контрольної групи, що підтверджує ДЕ. У обстежених контрольної групи ЕЗВД становила ($14,12 \pm 0,85$) %, а ЕНЗВ — ($25,08 \pm 0,92$) % ($p < 0,05$).

Кореляційний аналіз вказує на прямий зв'язок між ступенем ПЕ та показниками ДЕ, а саме: латентна ПЕ та ПЕ І ст. у даних хворих залежить від рівня ЕТ-1 у сироватці крові ($r = 0,86$; $p < 0,01$ і $r = 0,90$; $p < 0,01$ відповідно), вираженості ЕЗВД ($r = 0,76$; $p < 0,01$ і $r = 0,80$; $p < 0,01$ відповідно) і показника ЕНВД ($r = 0,68$; $p < 0,05$).

Отже, отримані нами результати вказують на можливу роль ДЕ у формуванні ПЕ у хворих на ЦП на фоні НАЖХП при COVID-19. Проте необхідні подальші дослідження для з'ясування ролі судинного компонента у формуванні/прогресуванні ознак ПЕ у хворих на ЦП після перенесеної коронавірусної хвороби для розробки ефективних методів їх корекції та профілактики.

Висновки. У хворих на ЦП на фоні НАЖХП при COVID-19 ступінь ПЕ прямо залежить від вираженості ДЕ.

Мосійчук А.М., Шевцова О.М.,
Петішко О.П., Тарабаров С.О.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Характеристика складу тіла у військовослужбовців з ерозивно-виразковими ураженнями стравоходу та шлунка

Мета: визначити особливості складу тіла у військовослужбовців з ерозивно-виразковими ураженнями стравоходу і шлунка.

Матеріали та методи. Обстежено 33 військовослужбовці ЗСУ віком від 29 до 61 року, у середньому ($42,3 \pm 1,7$) року. Для діагностики структури тіла використовували ваги — аналізатори складу тіла TANITA MC-780MA (Японія), визначали індекс маси тіла, оцінку баланс тіла (фізичний рейтинг, оцінка м'язів ніг), а також такі показники, як співвідношення талія/стегно, вісцеральний жир, саркопенічний індекс, кут фази, водний баланс організму.

Результати. У 14 (42,4 %) військовослужбовців індекс маси тіла був понад 25 кг/м^2 , у 7 (21,2 %) хворих — понад 30 кг/м^2 , у 6 (18,2 %) — діагностовано вісцеральне ожиріння, що є прогностично несприятливим чинником, а в 3 (9,1 %) вісцеральний жир має показник вище за 17, що свідчить про дуже небезпечний рівень і необхідність консультації бариатричного хірурга. 26 (78,8 %)

військовослужбовців за фізичним рейтингом увійшли до міцно складених, при цьому 9 (27,3 %) обстежених мали недостатньо треновані ноги. Саркопенія, що характеризується дегенеративною втратою маси, якості та сили скелетних м'язів, встановлена в 3 (9,1 %) обстежених. Середні значення кута фази, що характеризують властивості клітинних мембран і життєздатність біологічних тканин, були в межах норми зі значенням показника ($6,63 \pm 0,11$)°, хоча в 6 (18,2 %) спостерігали зниження цього показника до $5,2-5,4$ °, що свідчить про гіподинамію. Підвищення коефіцієнта співвідношення талія/стегно встановлено у 8 (24,2 %) пацієнтів, що характеризує тип розподілу жирової тканини і пов'язано зі збільшенням ризику розвитку метаболічного синдрому. Кожен п'ятий мав недостатній питний режим, водночас 25 (75,8 %) військовослужбовців мали схильність до набряків. Середні значення відношення позаклітинної рідини до внутрішньоклітинної становило ($42,24 \pm 0,43$) %.

Висновки. Визначені за даними біоімпедансометрії зміни складу тіла дозволяють обґрунтувати нові підходи до тактики ведення військовослужбовців ЗСУ з ерозивно-виразковими ураженнями стравоходу і шлунка з урахуванням ризику розвитку метаболічного синдрому, що сприятиме поліпшенню якості надання медичної допомоги даній категорії хворих.

Осьодло Г.В., Савічан К.В., Сапожнікова О.В.
Українська військово-медична академія,
м. Київ, Україна
Національний військово-медичний клінічний центр
«ГВКГ», м. Київ, Україна

Захист печінки при медикаментозно-індукованих ураженнях: доказова база і реальний досвід

Справжню захворюваність на медикаментозні ураження печінки (МУП) важко визначити, оскільки про це часто не повідомляють, однак існує кілька діагностичних критеріїв для встановлення діагнозу. У США це найпоширеніша причина епізодів гострої печінкової недостатності (13–16 %), але важливо зазначити, що це все ще набагато менш поширена етіологія гострого ураження печінки в цілому. Захворюваність на ідіосинкратичні МУП вища в жінок (59 %) порівняно з чоловіками, що може бути наслідком взаємодії гормонів з імуномодулюючими препаратами або результатом відмінностей у фармакокінетиці. Пацієнти, старші за 50 років, мають більшу ймовірність розвитку МУП, можливо, через збільшення вживання рецептурних препаратів. У поранених військовослужбовців при високому медикаментозному навантаженні теж можливий розвиток МУП. МУП включає весь спектр від безсимптомного і транзиторного підвищення печінкових проб до гострої печінкової недостатності (Francis P., Navarro V.J., 2022).

МУП розподіляють на передбачувані або непередбачувані (ідіосинкратичні). Перші мають тенденцію до залежності від дози, мають коротку затримку (дні), зумов-

лені прямою токсичністю препарату або його метаболіту і відтворюються на тваринних моделях (наприклад, передозування парацетамолу). Передбачувані МУП найчастіше асоційовані з передозуванням ацетамінофену, рідше спостерігаються при передозуванні аспірину, тетрацикліну і вітаміну А (Katarey D., Verma S., 2016).

Ідіосинкратичні випадки МУП спричиняють: антибіотики (45,4 %): амоксицилін-клавуланат (найчастіше), сульфаметоксазол-триметоприм, ципрофлоксацин, ізоніазид; нестероїдні протизапальні засоби; трав'яні й дієтичні добавки (16,1 %): екстракт зеленого чаю, анаболічні стероїди, багатокомпонентні харчові добавки; серцево-судинні засоби (10 %): статини, аміодарон; засоби, що впливають на центральну нервову систему: вальпроат, фенітоїн; протипухлинні препарати: інгібітори тирозинкінази, інгібітори фактора некрозу пухлини, альфа-інгібітори, метотрексат (Francis P., Navarro V.J., 2022).

Діагноз МУП ґрунтується на даних ретельного вивчення історії захворювання й оцінці потенційно небезпечних для печінки медикаментів, що використовувалися впродовж 3 місяців до появи симптомів, з виключенням усіх інших причин захворювання. Для перевірки деталей гепатотоксичності рецептурних, безрецептурних препаратів, а також вибраних рослинних і дієтичних додатків рекомендований сайт LiverTox® з інформацією про діагностику, причини, частоту, клінічні особливості й лікування МУП.

Першим кроком у лікуванні МУП є припинення введення препарату, що спричинив ураження печінки, і всіх неосновних препаратів (2023 р.). Ведення хворих з МУП легкого і помірного ступеня тяжкості можливе в амбулаторних умовах. Госпіталізація показана пацієнтам з тяжким МУП з розвитком печінково-клітинної недостатності, вираженої клінічної симптоматики (блювання, зневоднення, кровотечі, ознаки печінкової енцефалопатії), з несприятливим прогнозом. Плазмаферез призначають при тяжкій жовтяниці, імуноопосередкованих захворюваннях печінки. Застосовується екстракорпоральна система підтримки печінки MARS. Про всі випадки тяжкого МУП необхідно повідомляти в центр трансплантації печінки. Вивчається застосування стовбурових клітин у даній категорії пацієнтів. Використання гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора обмежене.

Лікарські засоби, що на сьогодні можуть бути рекомендовані для профілактики й лікування МУП, включають: N-ацетил-L-цистеїн — при передозуванні парацетамолу; L-карнітин — при вальпроат-індукованому МУП; холестирамін — при МУП після прийому лефлуноміду; глюкокортикостероїди — при імунозалежному ураженні печінки; адеметіонін; урсодезоксихолеву кислоту; есенціальні фосфоліпіди; силімарин; гліциризин; глутатіон і пробіотичні штами (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) (Teschke R., 2023).

Препаратом вибору при МУП можна вважати адеметіонін завдяки потужному терапевтичному потенціалу, який ґрунтується на багатовекторному механізмі дії та антиоксидантних властивостях і підтверджений результатами доказових досліджень. Дані як рандомізованих,

так і нерандомізованих досліджень свідчать про те, що адеметіонін покращує біохімічні параметри печінки й симптоми холестазу протягом 2 тижнів, а подальше поліпшення спостерігається в деяких дослідженнях після 4 і 8 тижнів лікування (Noureddin M., Sander-Struckmeier S., Mato J.M., 2020).

Поява на фармацевтичному ринку України нових форм вітчизняного адеметіоніну (гепаметіон) у дозі 500 мг, що має антиоксидантний, детоксичний, антихолестатичний, регенеруючий, нейротропний та антидепресивний потенціал з вигідними фармакоекономічними показниками, може бути корисною для лікування МУП.

*Осьодло Г.В., Свічарова С.В.
Українська військово-медична академія,
м. Київ, Україна*

Про важливість корекції гіперамоніємії при хронічних захворюваннях печінки

Гіперамоніємія може пояснити мультиорганні симптоми і прогресування хронічних захворювань печінки (ХЗП). Серед основних механізмів впливу — підвищення рівня аміаку (Сієцько-Michalska I. et al., 2012; Jalan R. et al., 2016; Jindal A. et al., 2019), у першу чергу слід відзначити активацію зірчастих клітин печінки, які відповідають за синтез колагену і фіброзу. Крім того, унаслідок індукованих аміаком змін у цих клітинах можуть спостерігатися порушення гемодинаміки, наростання внутрішньопечінкової портальної гіпертензії, утворення АФК з прогресуванням фіброзу печінки.

При ХЗП важливий вплив гіперамоніємії на астроцити (гліопатія), зміну енергетичного обміну, пряма нейротоксична дія на астроцити й мембрани нейронів, порушення глутаматергічної нейротрансмісії з розвитком печінкової енцефалопатії (ПЕ). Для просунутих стадій ХЗП характерний розвиток саркопенії, коли гіперамоніємія призводить до активації міостатину — білка, що негативно впливає на ріст і розвиток м'язової тканини за рахунок сателітних клітин.

Варіації аміаку в сироватці прогнозують смертність у пацієнтів з гострою або хронічною печінковою недостатністю, пов'язаною з вірусом гепатиту В (Cai Y.J., Dong J.J., Chen R.C. et al., 2023). У ретроспективному дослідженні за участі 276 пацієнтів з вірусним гепатитом В з ретельним визначенням рівня аміаку (базовий рівень, пік аміаку і мінімальний рівень) первинною кінцевою точкою була 28-денна смертність. Показники 28-денної, 3-місячної та 12-місячної смертності становили 19,2; 25,7 і 28,2 % відповідно, а 51 (18,4 %) пацієнт мав явну ПЕ (ступінь 2/3/4). Піковий рівень аміаку був значно вищим у пацієнтів з явною ПЕ і тих, хто не вижив ($P < 0,001$).

При лікуванні хворих на ХЗП, асоційованих з гіперамоніємією, слід врахувати, що токсичне навантаження аміаку на печінку не дає можливості швидко і повністю реалізувати гепатопротекцію, а детоксикацію амонію розглядати як одну з основних мішеней. L-орні-

тин-L-аспартат (LOLA) запобігає гіперамоніємії шляхом збільшення синтезу сечовини. Механізми, відповідальні за сприятливий вплив LOLA на ХЗП, включають, окрім його встановленого ефекту зниження аміаку, метаболічні перетворення складових LOLA — амінокислот L-орнітину і L-аспартату в L-глутамін, L-аргінін і глутатіон, які запобігають перекисному окисненню ліпідів, покращують мікроциркуляцію в печінці на додаток до протизапальних і антиоксидантних ефектів.

Уже перша інфузія препарату Гепа-Мерц вірогідно знижує рівень печінкових ферментів. На фоні терапії вірогідно знижується рівень фібриногену, С-реактивного білка, загального холестерину і тригліцеридів, що підтверджує високу гепатопротекторну і протизапальну ефективність препарату. За даними капіляроскопії, рівень показника мікроциркуляції збільшився після першої інфузії на 19 %, а на п'ятий день терапії — на 26 %. Рівень ендогенної інтоксикації при застосуванні мінімальної терапевтичної дози препарату Гепа-Мерц знижується на 12 % (Жаринова В.Ю., Ігрунова К.М., Бодрецька Л.А. та співавт., 2016).

Отже, сьогодні необхідно діагностувати й лікувати різні стадії ХЗП шляхом корекції етіологічних чинників, ефективної гепатопротекції та зменшення темпів фібротичної трансформації, зокрема шляхом усунення гіперамоніємії.

LOLA (Гепа-Мерц) передусім показаний при високій і помірній активності неалкогольного стеатогепатиту, симптомах печінкової енцефалопатії, високому ступені фіброзу і цирозу печінки і може бути рекомендований для зменшення темпів фібротичної трансформації при гіперамоніємії.

*Півторак К.В., Іванчук О.В.
Вінницький національний медичний університет
ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна*

Взаємозв'язок функції щитоподібної залози зі стеатотичною хворобою печінки, пов'язаною з метаболічною дисфункцією

Функція щитоподібної залози має глибокий вплив на енергетичний метаболізм у печінці, включно з печінковим літогенезом і окисненням жирних кислот. Печінка не тільки отримує сигнали від гормонів щитоподібної залози, але також має рецептори до тиреотропного гормону (ТТГ), агонізм якого викликає стеатоз печінки, і є основним місцем для перетворення тироксину (Т4) у трийодтиронін (Т3).

Мета: оцінити взаємозв'язок між функцією щитоподібної залози, рівнями адипокінів, ступенем ожиріння та інсулінорезистентністю у хворих зі стеатотичною хворобою печінки, пов'язаною з метаболічною дисфункцією (МАСХП).

Матеріали та методи. Обстежено 162 хворих з МАСХП. Вік досліджуваних коливався від 28 до 67 років, медіана 55 років (інтерквартильний діапазон Q1-Q3 від 40 до 61 року). Крім рутинних досліджень, у всіх па-

цієнтів визначали рівень медіаторів запалення (TNF- α , високочутливий С-реактивний білок, фібриноген), Т3, Т4, ТТГ та індекс оцінки моделі гомеостазу (НОМА-IR). Ступінь фіброзу печінки визначали за допомогою еластографії (FibroScan). Співвідношення між вмістом адипонектину і лептину подавали у вигляді десятичного логарифму (log A/L). Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми Statistica 8 компанії Statsoft з використанням параметричних і непараметричних методів оцінювання.

Результати. Кореляційний аналіз виявив пряму кореляцію між НОМА-IR і концентрацією лептину ($r = 0,8$; $p = 0,0017$) і обернену кореляцію між НОМА-IR і концентрацією адипонектину ($r = -0,66$; $p = 0,0033$), логарифмічним індексом A/L ($r = -0,71$; $p < 0,0001$). Порівняльний аналіз рівня маркера запалення hs CRP у пацієнтів з ожирінням показав прямий зв'язок із НОМА-IR ($r = 0,58$; $p = 0,05$), рівнем глюкози ($r = 0,44$; $p = 0,0045$) та інсуліну ($r = 0,66$; $p = 0,0001$) у крові. Позитивні кореляції були виявлені між АЛТ і Т3 ($r = 0,333$; $p = 0,008$), а також відзначено негативні кореляції між ТТГ і ІМТ ($r = -0,731$; $p < 0,010$). Після поправки на всі фактори рівень інсуліну, Т4 і ТТГ були визначені як значущі незалежні фактори ризику МАСХП в однофакторному аналізі.

Висновки. Підвищений рівень лептину, знижений рівень сироваткового адипонектину, наявний гіпотиреоз і гіперінсулінемія були пов'язані зі збільшенням індексу маси тіла, резистентністю до інсуліну, підвищеним рівнем hs-CRP у пацієнтів з МАСХП.

Потабашній В.А., Фесенко В.І.
Дніпровський державний медичний університет,
м. Кривий Ріг, Україна

Стеатотична хвороба печінки і підшлункової залози, асоційована з метаболічною дисфункцією: розвиток нової концепції коморбідності (аналітичне дослідження)

Мета: провести аналітичне дослідження публікацій з питань діагностики та лікування асоційованої з метаболічною дисфункцією стеатотичної хвороби печінки (МАСХП) і підшлункової залози (МАСХПЗ).

Матеріали та методи. Проведено відбір публікацій у пошукових системах EMBASE, MEDLINE, PubMed, гайдлайнах AASLD, EASL, а також Кокранівській бібліотеці за період з 2015 по травень 2024 року. Відібрано лише повнотекстові системні огляди.

Результати. В останніх публікаціях використовується термін «стеатотична хвороба печінки, асоційована з метаболічною дисфункцією», у якій виділено стеатоз печінки і стеатогепатит. На тягар МАСХП впливають майже всі компоненти кластерного кардіометаболічного синдрому (КМС). За наявності ознак КМС необхідним є діагностичний пошук не лише МАСХП, але й МАСХПЗ. Згідно з результатами метааналізу 11 досліджень ($n = 12\ 675$) поширеність МАСХПЗ становить

33 % і не залежить від статі та віку. Встановлено тісний взаємозв'язок між наявністю ультразвукових ознак МАСХП і МАСХПЗ, їх поєднання досягає 50–80 %. Ці дві нозології є коморбідними, тому варто розуміти, що таке поєднання хвороб включає нові патогенетичні механізми, клінічну картину, ускладнення і перебіг, які не властиві монопатології. Хоча ідея поєднання МАСХП і МАСХПЗ виникла ще у ХХ столітті, на сьогодні не розроблені уніфіковані методи діагностики й лікування пацієнтів з даною мікстною патологією. Аналіз публікацій свідчить про обмеженість досліджень з медикamentозного лікування згідно з принципами доказової медицини, хоча накопичено певний практичний досвід з використанням піоглітазону, адеметіоніну, урсодоєксихолевої кислоти, есенціальних фосфоліпідів, бетаїну, L-карнітину, про- і пребіотиків і ферментної замісної терапії, визначено нові напрями досліджень.

Висновки. Для подальшої клінічної розробки проблеми поєднання МАСХП і МАСХПЗ потрібна тісна співпраця лікарів, передусім гепатологів, панкреатологів і гастроентерологів.

Просоленко К.О., Панченко Г.Ю.
Харківський національний медичний університет,
м. Харків, Україна

Стан трансмітрального кровотоку в пацієнтів зі стеатотичною хворобою печінки, пов'язаною з метаболічною дисфункцією, та гіпертонічною хворобою

Останнім часом переконливо доведено зв'язок стеатотичної хвороби печінки, що пов'язана з метаболічною дисфункцією (СХПМД), і компонентами метаболічного синдрому (МС), включно з певними варіантами ураження серцево-судинної системи (ССС). Відомо, що СХПМД може впливати на стан серця та артерій.

Мета: встановити особливості трансмітрального кровотоку (ТМК) у хворих на СХПМД у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ).

Матеріали та методи. Проводилося обстеження 211 пацієнтів. Було виділено одну основну групу пацієнтів з коморбідністю СХПМД і ГХ II стадії, 2 ступеня (121 особа), а також дві групи порівняння: група пацієнтів із СХПМД (60 осіб), група пацієнтів з ГХ II стадії, 2 ступеня (30 осіб). У групі коморбідності СХПМД+ГХ середній вік становив ($51,23 \pm 9,12$) року. Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб. Проводили УЗД серця на ультразвуковому сканері LOGIQ 5 (фірми GE, США) за загальноприйнятими методиками. Усі отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми Statistica.

Результати. У групі контролю всі пацієнти мали нормальний ТМК. У групі СХПМД 93,33 % хворих мали нормальний ТМК, 1,67 % мали псевдонормальний ТМК, а ще в 5 % виявлялася порушена релаксація.

Серед двох груп пацієнтів, у яких було виявлено ГХ, значно переважав такий тип порушення ТМК, як пору-

шення релаксації. При ізольованій ГХ він зустрічався в 60 % хворих, а при СХПМД+ГХ — у 61,98 % ($p > 0,05$). Псевдонормальний тип зустрічався в 6,67 і 10,74 % відповідно ($p > 0,05$). Нормальний тип зустрічався в 33,33 і 27,27 % відповідно ($p > 0,05$). Загалом між цими двома групами вірогідної різниці щодо всіх типів ТМК не було. У групі контролю показники ТМК були нормальними в 100 % обстежених.

Висновки. У більшості пацієнтів з СХПМД+ГХ є порушення ТМК. Найчастішим типом порушення ТМК при коморбідності СХПМД і ГХ є порушення релаксації. Вірогідні відмінності стосовно показників ТМК у групі коморбідності СХПМД+ГХ та ізольованої ГХ відсутні. Отже, за нашими даними, відсутній вплив СХПМД на ТМК при коморбідності СХПМД і ГХ.

становив ($82,70 \pm 6,79$) мкмоль/л, а в групі СХПМД — ($82,90 \pm 8,65$) мкмоль/л. Різниця між основною групою та двома групами порівняння була вірогідною ($p < 0,05$), причому групи порівняння між собою вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$). Далі розраховували ШКФ за формулою СКD-EPI. У групі контролю цей показник становив ($98,44 \pm 10,40$) мл/хв/1,73 м² і вірогідно відрізнявся від групи СХПМД — ($90,11 \pm 13,90$) мл/хв/1,73 м² ($p < 0,05$) і групи коморбідності СХПМД з ГХ — ($78,90 \pm 13,46$) мл/хв/1,73 м² ($p < 0,001$). У групі ГХ цей показник становив ($979,77 \pm 13,42$) мл/хв/1,73 м², що вірогідно не відрізнялося від основної групи ($p > 0,05$).

Висновки. ШКФ знижується в пацієнтів з СХПМД. Коморбідність з ГХ робить ці порушення більш суттєвими.

*Просоленко К.О., Панченко Г.Ю.,
Молодан В.І., Александрова Т.М.
Харківський національний медичний університет,
м. Харків, Україна*

Швидкість клубочкової фільтрації в пацієнтів з коморбідністю стеатотичної хвороби печінки, пов'язаної з метаболічною дисфункцією, та гіпертонічної хвороби

Згідно із сучасними уявленнями, стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією (СХПМД), може впливати на ниркову функцію. Серед можливих факторів, які можуть на це впливати, інсулінорезистентність, дисліпідемія та депонування жиру в нирках, вплив факторів запалення та адипоцитокінів тощо. Між тим загальновідомим є факт впливу артеріальної гіпертензії на ниркову функцію. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) є одним з основних показників ниркової функції.

Мета: оцінити ШКФ у хворих на СХПМД у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ).

Матеріали та методи. Досліджували 211 пацієнтів, серед яких виділяли основну групу пацієнтів з коморбідністю СХПМД і ГХ II стадії, 2 ступеня (121 особа). Також виділяли дві групи порівняння: група пацієнтів з СХПМД (60 осіб), група пацієнтів з ГХ II стадії, 2 ступеня (30 осіб). Середній вік в основній групі був ($51,23 \pm 9,12$) року. Контрольна група складалася з 20 практично здорових осіб. Оцінювали показники креатиніну крові та ШКФ. ШКФ розраховували за формулою СКD-EPI. Усі отримані результати обробляли стандартними статистичними методами за допомогою комп'ютерної програми Statistica.

Результати. З початку вивчали показники креатиніну крові, який потрібен для калькуляції ШКФ, у пацієнтів з СХПМД і її коморбідністю з ГХ. Виявлялося високо-вірогідне збільшення показника креатиніну в усіх трьох групах хворих відносно контрольної групи ($p < 0,001$), у якій він становив ($74,30 \pm 7,93$) мкмоль/л. Найвищим креатинін крові був в основній групі, він становив ($87,10 \pm 9,50$) мкмоль/л, у групі ГХ цей показник

*Сімонова О.В., Тітова М.В.,
Стойкевич М.В., Тарасова Т.С.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна*

Визначення взаємозв'язків між ендоскопічними показниками запалення кишечника і станом кишкової стінки за даними ультрасонографії у хворих на виразковий коліт з різними ступенями перебігу хвороби

Мета: визначити взаємозв'язки між ендоскопічними показниками активності запалення і даними трансректального ультразвукового дослідження (ТРУЗД) у хворих на виразковий коліт з різними ступенями перебігу хвороби.

Матеріали та методи. Проведено ендоскопічне обстеження товстої кишки 32 хворим на виразковий коліт (ВК), з них 24 — з перебігом хвороби середнього ступеня, 8 — тяжкого ступеня. Ендоскопічне дослідження товстої кишки проводилось з використанням відеоколоноскопа Olympus EVIS EXERA III (Японія). Для визначення ендоскопічної активності ВК застосовано індекс ендоскопічної активності ВК за Mayo Scoring System (індекс Мейо): ремісія (0 ст.), мінімальна активність (1 ст.), помірна активність (2 ст.), виражена активність (3 ст.). ТРУЗД проводилось на ультразвуковому сканері експертного класу SonoScape S60 з використанням низькочастотного конвексного датчика 3,5 МГц і ректовагінального конвексного датчика 6 МГц (кут огляду 200°, апертура R10 мм). Використовувались трансперинеальний і трансректальний доступи огляду. Проводили порівняльну характеристику ендоскопічних даних з результатами ТРУЗД, статистичний аналіз отриманих даних.

Результати. При ендоскопічному дослідженні в усіх пацієнтів було виявлено виразковий коліт у стадії загоєння з переважанням лівобічного ураження товстої кишки (59,4 %). При аналізі ступеня ендоскопічної активності ВК виявлено переважання помірної активності (71,9 %), виражена активність зафіксована в 21,9 %, мінімальна — в 6,2 % випадків. У всіх хворих мало місце характерне для ВК безперервне поширення запального

процесу від анального сфінктера в проксимальному напрямку, при цьому в прямій кишці частота вияву характерних змін і їх інтенсивність були найвищими. При проведенні ТРУЗД у всіх хворих виявлено потовщення стінки прямої кишки понад 5 мм (при перебігу хвороби середнього ступеня товщина стінки становила 6,7 мм, при тяжкому ступені — 8,9 мм, $p < 0,05$) і потовщення слизового шару (2,5 і 3,0 мм відповідно, $p < 0,05$). При проведенні аналізу показників ТРУЗД і ендоскопічних даних виявлено тенденцію до збільшенні товщини слизового шару з підвищенням ступеня ендоскопічної активності ВК ($p > 0,05$).

Висновки. Отже, отримані дані свідчать про можливість використання ТРУЗД як додаткового неінвазивного діагностичного прогностичного методу і як методу, що дозволяє проводити оцінку ефективності лікування ВК.

Сірчак Є.С., Волошин М.М., Андрійчук А.Ю.
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
м. Ужгород, Україна

Порушення бар'єрної функції кишечника у хворих на метаболічно-асоційовану жирову хворобу печінки, ожиріння та гіпотиреоз

Мета: визначити порушення бар'єрної функції кишечника за зміною рівня зонуліну й α_1 -антитрипсину (α_1 -АТ) у сироватці крові та калі у хворих на метаболічно-асоційовану жирову хворобу печінки (МАЖХП), ожиріння і гіпотиреоз (ГТ).

Матеріали та методи. Обстежено 45 хворих на МАЖХП і ожиріння різного ступеня вираженості. Контрольну групу становили 20 фактично здорових осіб. У сироватці крові та калі методом імуоферментного аналізу проводили визначення рівня α_1 -АТ (тест-система Immundiagnostic AG, Німеччина) і зонуліну (тест-система Elabscience, США). Хворих розподілено на дві групи: в І групу ввійшло 25 пацієнтів з МАЖХП, ожирінням і ГТ, а ІІ групу становили 20 хворих на МАЖХП та ожиріння, у яких рівень гормонів щитоподібної залози і показник тиреотропного гормону знаходилися в межах норми.

Результати. Діагностовано вірогідне збільшення рівня зонуліну й α_1 -АТ у сироватці крові та калі в обох групах досліджуваних хворих. Проте більш виражені зміни встановлено у хворих ІІ групи, а саме підвищення рівня зонуліну в сироватці крові (до $103,5 \pm 1,8$ нг/мл при нормі $12,4 \pm 0,7$ нг/мл у контрольній групі, $p < 0,01$) і калі (до $144,5 \pm 2,2$ нг/мл при нормі $15,7 \pm 1,10$ нг/мл у контрольній групі, $p < 0,01$). У хворих І групи рівень зонуліну в сироватці крові становив $74,2 \pm 1,5$ нг/мл і $103,7 \pm 2,4$ нг/мл і вірогідно відрізнявся від показника у хворих ІІ групи ($p < 0,05$). Виявлено збільшення показника α_1 -АТ як у сироватці крові, так і в калі з максимальними змінами також у пацієнтів ІІ групи. Рівень α_1 -АТ у сироватці крові у хворих І групи становив $238,1 \pm 3,2$ мг/дл

($p < 0,05$), у пацієнтів ІІ групи — $345,7 \pm 2,8$ мг/дл ($p < 0,01$) при нормі $117,0 \pm 3,4$ мг/дл у контрольній групі. Показники α_1 -АТ у калі хворих І групи підвищені до $24,7 \pm 1,2$ мг/дл ($p < 0,05$), у пацієнтів ІІ групи — $40,6 \pm 1,1$ мг/дл ($p < 0,01$) при нормі $13,5 \pm 0,6$ мг/дл у контрольній групі. Отже, встановлено підвищення рівня зонуліну, фізіологічного медіатора, що обернено регулює проникність кишечника шляхом модуляції міжклітинних щільних з'єднань і вважається біомаркером порушення бар'єрної функції кишечника в пацієнтів з НАЖХП, ожирінням і ГТ. Така ж тенденція встановлена при визначенні рівня α_1 -АТ як у крові, так і в калі в даних пацієнтів.

Висновки. У хворих на МАЖХП, ожиріння встановлено збільшення рівнів зонуліну та α_1 -АТ у сироватці крові та калі, що вказує на порушення бар'єрної функції кишечника, що більш виражено у хворих при поєднанні з гіпотиреозом.

Сірчак Є.С., Калитич В.В., Барані В.Є.
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
м. Ужгород, Україна

Особливості зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на стеатотичну хворобу печінки, асоційовану з метаболічними розладами, при COVID-19

Мета: вивчити особливості зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) підшлункової залози (ПЗ) у хворих на стеатотичну хворобу печінки, асоційовану з метаболічними розладами (СХПАМР), при COVID-19.

Матеріали та методи. Обстежено 60 хворих на СХПАМР. Контрольну групу становили 20 фактично здорових осіб. Хворих розподілено на дві групи по 30 осіб у кожній. У І групу ввійшли пацієнти з СХПАМР, які протягом останнього року не хворіли на COVID-19, а ІІ групу становили пацієнти з СХПАМР, які протягом останніх 3 місяців перехворіли на COVID-19. Для вивчення ЗСН ПЗ проводилось копрологічне дослідження, визначався рівень фекальної еластази І (ФЕ-І), а також використовували ^{13}C -змішаний тригліцеридний диалужний тест (^{13}C -ЗТДТ).

Результати. У хворих ІІ групи при аналізі даних ^{13}C -ЗТДТ встановлено ЗСН ПЗ, що проявлялось зменшенням максимальної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хв дослідження (до $7,71 \pm 0,28$ % при нормі $16,27 \pm 0,13$ % у контрольній групі — $p < 0,05$), а також сумарної концентрації $^{13}\text{CO}_2$ у кінці дослідження (360 хв) (до $16,67 \pm 0,38$ % при нормі $34,28 \pm 1,44$ % у контрольній групі — $p < 0,05$). У пацієнтів І групи максимальна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ між 150 і 210 хв дослідження не відрізнялась від такого показника контрольної групи ($12,41 \pm 0,45$ %), проте сумарна концентрація $^{13}\text{CO}_2$ у кінці дослідження була меншою за 23 % (а саме становила $20,07 \pm 0,75$ %) і вказувала на формування ЗСН ПЗ у даних хворих. Визначення рівня ФЕ-І у хворих ІІ групи вказує на зниження цього показника

до $(165,7 \pm 3,2)$ мкг/г при нормі $(253,6 \pm 4,5)$ мкг/г у контрольній групі та свідчить про помірну ЗСН ПЗ — $p < 0,05$. У хворих I групи рівень ФЕ-1 знаходився в межах норми $(208,5 \pm 6,8)$ мкг/г).

Рецептори ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ2), які також присутні в ПЗ, є мішенню для вірусу SARS-CoV-2 в організмі, що може призвести до гострої недостатності як острівців Лангерганса, так і екзокринних клітин. Це може призвести до неконтрольованого гіперглікемічного стану, а також до зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ, що слід враховувати у хворих при COVID-19, особливо на тлі метаболічних порушень у даних пацієнтів.

Висновки. У хворих з СХПАМР при COVID-19 діагностовано зниження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози за результатами ^{13}C -ЗТДТ і рівнем ФЕ-1.

Сірчак Є.С.

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

Ожиріння та органи травлення — акцент на корекцію функцій печінки

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, понад 1,9 мільярда дорослих людей у світі мають надлишкову вагу, з них понад 600 мільйонів страждають від ожиріння, а до 2025 р. від ожиріння страждатимуть до 40–50 % населення планети. Ожиріння — це хронічне захворювання обміну речовин, що проявляється надлишковим розвитком жирової тканини, прогресує при природному перебігу і має певне коло ускладнень. Більшу частину маси клітин жирової тканини (адипоцитів) становить жир у формі тригліцеридів, що складаються з гліцерину і трьох молекул жирних кислот. Жирова тканина вважається не просто різновидом сполучної тканини, але й ендокринним органом, тому що є місцем синтезу речовин, що проявляють ендокринну, паракринну й аутокринну дію. Отже, порушення в організмі хворих з ожирінням мають системний метаболічний характер і призводять до розвитку серйозних уражень з боку серцево-судинної, дихальної систем, метаболічного синдрому, онкологічних захворювань, лежать в основі розвитку цукрового діабету тощо. Ожиріння негативно впливає і на стан органів шлунково-кишкового тракту. Встановлено зв'язок між ожирінням і такими захворюваннями органів травлення, як стеатоз печінки і підшлункової залози, хронічний панкреатит, жовчнокам'яна хвороба, холестероз жовчного міхура, а також гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба.

Тактика введення хворих на ожиріння має бути комплексною і повинна включати модифікацію способу життя в поєднанні з медикаментозною терапією, що спрямовано на лікування й профілактику прогресування змін в органах і системах, у тому числі в печінці. Амінокислотний комплекс, до складу якого входить аргінін, бетаїн, карнітин, є ефективним методом корекції ураження печінки у хворих при ожирінні. Аргі-

нін стимулює природні процеси детоксикації, сприяє виведенню з організму токсичних речовин і продуктів метаболізму, покращує мікроциркуляцію та збагачує організм киснем, сприяє синтезу енергії та підвищує витривалість щодо фізичних навантажень. Бетаїн активізує обмін жирів у печінці, зменшуючи тим самим її жирову інфільтрацію, зменшує рівень гомоцистеїну і знижує ризик розвитку серцево-судинних захворювань та їх ускладнень, прискорює метаболізм і сприяє зменшенню надлишкової ваги, підвищує синтез глутатіону, який виводить вільні радикали й токсини з організму, сприяє синтезу енергії та підвищує фізичну витривалість під час тренувань. Карнітин сприяє зниженню ваги за рахунок «спалювання» жиру, формування м'язової маси, підвищення м'язової сили та фізичної витривалості, забезпечує серцевий м'яз енергією, нормалізує артеріальний тиск і рівень холестерину в крові, підвищує стійкість до стресу й адаптаційні можливості організму.

Смолянка І.В., Андрашко Ю.В., Сірчак Є.С.
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
м. Ужгород, Україна

Склад вільних жирних кислот себуму у хворих на *acne vulgaris* при стеатотичній хворобі печінки, асоційованій з метаболічними розладами

Мета: вивчити склад вільних жирних кислот (ВЖК) себуму у хворих з *acne vulgaris* (AV) при стеатотичній хворобі печінки, асоційованій з метаболічними розладами (СХПАМР).

Матеріали та методи. Обстежено 28 хворих з AV при СХПАМР. Контрольну групу становили 20 фактично здорових осіб. Поверхневі ліпіди шкіри (себум) збирались для аналізу за допомогою тест-смужок Sebutape1 (CuDerm Corporation, Даллас, США). Кількісний аналіз ліпідного профілю проводили з використанням газового хромато-мас-спектрометра Thermo ISQ. Метод базується на переході жирних кислот у метилові естери шляхом екстракції. Зразок шкірного сала розчиняється в гексані, екстракція забезпечується додаванням до підготовленого зразка КОН для активації процесу переходу жирних кислот у метилові естери. Для подальшої зупинки реакції переходу до зразка додавали CaSO_4 . Готову пробу вводили в інжектор хромографа при температурі 330°C з подальшим програмуванням хромографічної колонки від 90 до 240°C . Розділені речовини аналізували на мас-спектрометрі в режимі ТІС, розраховували площі піків і час виходу компонентів за стандартним зразком FAME reference standard.

Результати. У даному дослідженні ідентифікували 30 вільних жирних кислот у себумі. Розподіл ВЖК у шкірному салі продемонстрував, що пальмітинова 16:0, пальмітолеїнова/сапієнова 16:1 і стеаринова й олеїнова 18:1 були найбільш поширеними ВЖК у хворих з AV при СХПАМР. Сапієнова кислота (FFA 16:1), пальмітолеїнова кислота й олеїнова ВЖК (FFA 18:2) вва-

жаються показниками ліпідогенезу, що відбувається в сальних залозах. Наявність цих ВЖК зумовлена активністю D6-десатурази і стеарин-КоА-десатурази в сальних залозах.

За даними літератури, співвідношення між насиченими й ненасиченими жирними кислотами запропоновано як показник дозрівання себоцитів і метаболічного процесу в клітині. Отже, подальші дослідження ліпідного складу себуму у хворих з метаболічними розладами є необхідним елементом для розробки ефективних методів лікування пацієнтів з AV.

Висновки. У хворих на *acne vulgaris* при стеатотичній хворобі печінки, асоційованій з метаболічними розладами, визначається збільшення рівня пальмітинової та пальмітолеїнової кислот, що сприяють себопродукції в поверхневому ліпідному шарі шкіри.

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

Особливості метаболічного профілю в пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки з імунною відповіддю до SARS-CoV-2

Мета роботи: оцінити зміни показників метаболічного профілю в пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) з імунною відповіддю до вірусу SARS-CoV-2.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 37 хворих на НАЖХП, у яких виявлено IgG до SARS-CoV-2. Усі хворі були розподілені на дві групи: I групу становили 19 пацієнтів, у яких в анамнезі не виявлений SARS-CoV-2 за даними полімеразної ланцюгової реакції; II — 18 хворих, у яких в анамнезі був виявлений SARS-CoV-2 за даними полімеразної ланцюгової реакції. Усім хворим визначали вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), глюкози, а також розраховували холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), коефіцієнт атерогенності (КА), індекси інсулінорезистентності (НОМА-IR).

Результати. У хворих на НАЖХП з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 ознаки дисліпідемії проявлялися вірогідним підвищенням медіани вмісту ТГ у I і II групі у 2,5 і 3,4 раза ($p = 0,0001$) відповідно; ХС — у I і II групі в 1,2 раза ($p = 0,0425$) і з тенденцією до підвищення відповідно; ЛПДНЩ — у I і II групі в 1,8 ($p = 0,010$) і 2,5 раза ($p = 0,0022$) відповідно; і зниженням медіани вмісту ЛПВЩ у I і II групі в 1,7 раза ($p = 0,0016$) і 1,9 раза ($p = 0,0008$) відповідно в сироватці крові. Виявлені зміни призводили до статистично значущого збільшення медіани коефіцієнта атерогенності в I і II групі — у 2,2 раза ($p = 0,0036$) і 2,5 раза ($p = 0,007$) відповідно. Підвищення індексу НОМА-IR не мало статистично значущої різни-

ці між групами: у хворих I групи відзначено збільшення цього показника порівняно з контролем в 3,1 раза ($p < 0,05$), у пацієнтів II групи — у 3,0 раза ($p < 0,05$).

Висновки. У пацієнтів з імунною відповіддю до SARS-CoV-2 при НАЖХП встановлені порушення метаболізму ліпідів і вуглеводного обміну у вигляді інсулінорезистентності. При цьому ознаки дисліпідемії були більш вираженими у хворих, у яких в анамнезі був виявлений SARS-CoV-2.

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

Неінвазивні маркери метаболічно-асоційованого фіброзу печінки в дітей

Мета: дослідити зміни сироваткових маркерів фіброзу при формуванні метаболічно-асоційованого фіброзу печінки в дітей з ожирінням.

Матеріали та методи. Обстежено 94 дитини, віком від 9 до 17 років, які перебували на лікуванні у відділенні дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

За даними транзйентної еластографії (FibroScan® 502 Touch, Echosense, Франція) та індексом маси тіла діти були розподілені на чотири групи: I група — 27 дітей з метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки (МАСХП) з фіброзом $\geq F1$, II — 35 дітей із МАСХП без фіброзу, III — 18 дітей з ожирінням або надмірною вагою без МАСХП і фіброзу. IV (контрольну) групу становили 14 дітей з нормальною вагою без МАСХП і фіброзу печінки.

У сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA) визначали рівень судинного ендотеліального фактора росту (vascular endothelial growth factor — VEGF) (Wuhan Fine Biotech Co Ltd, КНР), трансформуючого фактора росту бета-1 (transforming growth factor beta 1 — TGF- β 1) (IBL International, ФРН), цитокератину-18 (cytokeratin-18 — СК-18) (IDL Biotech AB, Швеція), спектрофотометрично визначали рівень гідроксипроліну білковозв'язаного (ГПб/зв), гідроксипроліну вільного (ГПв) і глікозаміногліканів (ГАГ).

Результати. У дітей I групи виявлено вірогідне збільшення медіани рівня СК-18 (у 2,2 раза, $p < 0,05$), VEGF (у 2,4 раза, $p < 0,05$) і TGF- β 1 (у 2,7 раза, $p < 0,05$) порівняно з IV групою. Крім того, середній рівень СК-18 у хворих I групи був вищим порівняно з показником дітей II групи (в 1,4 раза, $p < 0,05$) і III групи (в 1,8 раза, $p < 0,05$). У дітей з МАСХП виявлено кореляційний зв'язок рівня СК-18 зі ступенем фіброзу (за METAVIR) ($r = 0,468$; $p = 0,008$) і ступенем стеатозу печінки ($r = 0,357$; $p = 0,048$). Виявлено кореляцію між рівнем VEGF і ступенем фіброзу печінки ($r = 0,372$, $p = 0,036$).

У дітей всіх груп виявлено значуще ($p < 0,001$) збільшення вмісту ГПб/зв у сироватці крові, найбільш вагомі зміни були виявлені в дітей I групи. Одночасно зі збільшенням рівня ГПб/зв спостерігалось підвищення вмісту

ГАГ у дітей I групи в 1,3 раза ($p < 0,001$), що свідчить про активацію фіброгенезу в печінці. Дисбаланс у вмісті гідроксипролінів призводив до підвищення кГПб/зв/ГПв: у I і II групах — в 1,4 раза ($p < 0,01$), у III групі — в 1,3 раза ($p < 0,01$).

У дітей з МАСХП виявлені кореляційні взаємозв'язки між рівнями: ГПв/САР ($r = -0,408$; $p < 0,01$), ГПв/СК-18 ($r = -0,469$; $p < 0,01$), співвідношення кГПб/зв/ГПв мало кореляційний зв'язок з САР ($r = 0,307$; $p < 0,05$).

Висновки. Отже, характерними ознаками фіброзу печінки в дітей з МАСХП є підвищення вмісту сироваткових VEGF, TGF- β 1, ГПб/зв і ГАГ. Оцінка рівня цих маркерів може бути корисною для ранньої діагностики метаболічно-асоційованого фіброзу печінки в дітей.

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

Інсулінорезистентність і коротколанцюгові жирні кислоти в дітей з надмірною вагою та ожирінням

Мета дослідження: вивчити маркери інсулінорезистентності (ІР) та їх зв'язок з коротколанцюговими жирними кислотами (КЛЖК) у дітей з надмірною вагою та ожирінням.

Матеріали та методи. Обстежено 104 дитини з надмірною вагою та ожирінням віком від 10 до 17 років (середній вік становив $12,15 \pm 2,51$ року), які перебували на лікуванні у відділенні дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Пацієнти були поділені на групи залежно від рівня індексу НОМА-ІР: I групу становили 23 дитини з нормальним рівнем (індекс до 3,0), II група — 46 дітей з незначним підвищенням (індекс від 3,0 до 6,0), III група — 35 дітей зі значним підвищенням (індекс понад 6,0). Контрольну групу становили 6 дітей з нормальною масою тіла.

У сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначали рівень інсуліну за допомогою набору фірми DRG International, Inc. (ФРН). Визначення показника ІР проводили за допомогою індексу НОМА-ІР, який розраховували за формулою: $\text{НОМА-ІР} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)} / 22,5$. Глікозильований гемоглобін у крові визначали набором Lachema (Чехія). Хроматографію фекальних КЛЖК пацієнтів проводили на хроматографі «Хроматек-Кристал 5000».

Результати. Встановлено, що збільшення індексу НОМА-ІР у дітей супроводжувалось тенденцією до зростання середнього рівня глікозильованого гемоглобіну в крові з максимальним показником у дітей III групи, який становив 4,09 (3,32; 4,91) мкмоль фру/г Нв. При аналізі вмісту фекальних КЛЖК залежно від рівня індексу НОМА-ІР було виявлено тенденцію до підвищення медіани оцтової кислоти в усіх групах. Середній рівень пропіонової кислоти був нижчим у дітей II групи

у 2 рази ($p < 0,05$); сумарний вміст КЛЖК — у 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами III групи. У той же час медіана вмісту масляної кислоти в усіх групах не мала значущих відмінностей. Виявлено кореляційний зв'язок між вмістом фекальної масляної кислоти і рівнем інсуліну ($r = 0,228$; $p = 0,02$); індексом НОМА-ІР ($r = 0,229$; $p = 0,019$).

Висновки. Отже, збільшення рівня інсулінорезистентності супроводжується зростанням рівня глікозильованого гемоглобіну, підвищенням вмісту фекальної оцтової та пропіонової кислот, що може бути одним з механізмів, які сприяють розвитку ожиріння в дітей.

Степанов Ю.М., Стойкевич М.В., Гайдар Ю.А., Кленіна І.А., Татарчук О.М.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Диференціальна діагностика запальних захворювань кишечника за вмістом імуноглобулінів класу А, G до *Saccharomyces cerevisiae* та перинуклеарних антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл

Мета: визначити діагностичну цінність вмісту ІgА та ІgG до *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) та перинуклеарних антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (p-ANCA) для диференціальної діагностики у хворих на запальні захворювання кишечника (ЗЖК).

Матеріали та методи. Обстежено 49 хворих на ЗЖК: 33 хворих на виразковий коліт (ВК) і 16 хворих на хворобу Крона (ХК). Антитіла до p-ANCA класу ІgG визначали за допомогою непрямой реакції імунофлюоресценції. У сироватці крові визначали рівень ІgА та ІgG до ASCA методом ІФА з використанням тест-систем фірми Euroimmun (Germany). Статистична обробка результатів здійснювалася стандартним пакетом прикладних програм Statistica for Windows 6.0.

Результати. У 42,4 % пацієнтів з ВК визначалася наявність p-ANCA класу ІgG, у 21,2 % хворих встановлено підвищення вмісту ІgА до ASCA, у 6,1 % — ІgG до ASCA. Тоді як у 25,0 % хворих на ХК визначалось підвищення вмісту титру ІgА, ІgG до ASCA, у 12,5 % пацієнтів — наявність p-ANCA класу ІgG. Для хворих на ВК чутливість і специфічність тесту p-ANCA класу ІgG становила 63 і 86 % відповідно, а тест ASCA (підвищений титр ІgА або ІgG) для діагностики ХК мав чутливість 72 % і специфічність 82 %. Комбінація «наявність p-ANCA класу ІgG і відсутність ІgА, ІgG до ASCA» у пацієнтів з ВК показала чутливість і специфічність 75,6 і 68,8 % відповідно з діагностичною точністю 68,8 %. У пацієнтів з ХК комбінація «підвищений титр ІgА, ІgG до ASCA та відсутність p-ANCA класу ІgG» мала чутливість 81,3 % і специфічність 80 %, діагностичну точність 80,8 %. У пацієнтів з ВК частіше виявляли p-ANCA класу ІgG, а у хворих на ХК — підвищений рівень титру ІgА, ІgG до ASCA, що підтверджувалось кореляційними зв'язками з рівнями ІgА до ASCA ($r = 0,608$; $p = 0,012$) та ІgG до ASCA ($r = 0,611$; $p = 0,012$).

Висновки. Встановлено, що одночасне визначення показників p-ANCA класу IgG і титру IgA, IgG до ASCA збільшує прогностичну точність диференціальної діагностики ВК і ХК у пацієнтів із ЗЗК, рекомендовано визначення цих маркерів у даних пацієнтів.

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

Стан цитокинової регуляції організму у хворих із запальними захворюваннями кишечника

Мета роботи: оцінити особливості стану цитокинової регуляції організму у хворих із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК).

Матеріали та методи. Обстежено 40 хворих на ЗЗК, у тому числі 32 пацієнти з ВК і 8 — з ХК, середній вік — $(43,2 \pm 2,2)$ року і $(38,1 \pm 3,8)$ року відповідно, серед них 18 жінок і 22 чоловіки. Рівень інтерлейкіну (ІЛ) -17 АF та ІЛ-23 у сироватці крові визначали імуноферментним методом наборами реактивів фірми TECAN IBL International GmbH, Germany.

Результати. Аналіз даних показав, що у хворих на ЗЗК рівень прозапальних цитокинів ІЛ-17 АF та ІЛ-23 був вірогідно вищим за їх рівень у контрольній групі в 9,9 раза ($p < 0,05$) і 8,3 раза ($p < 0,05$) відповідно. Концентрація ІЛ-17 АF у хворих на ВК і ХК була вірогідно вищою в 9,0 раза ($p < 0,05$) і 17,7 раза ($p < 0,05$) відповідно порівняно з контрольною групою. Необхідно відзначити, що медіана його вмісту вище в 1,9 раза ($p > 0,05$) у групі хворих на ХК порівняно з групою хворих на ВК. Медіана рівня ІЛ-23 у хворих на ВК (у 8,6 раза, $p < 0,05$) і ХК (у 5,0 раза, $p < 0,05$) вірогідно підвищена порівняно з групою контролю.

У хворих на ВК встановлено кореляційний зв'язок рівня ІЛ-17 АF із вмістом ІЛ-23 ($r = 0,361$; $p = 0,042$). Тоді як у хворих на ХК встановлено кореляцію між вмістом ІЛ-17 АF і тяжким перебігом ($r = 0,756$; $p = 0,03$). Рівень ІЛ-23 у цих хворих корелював із тривалістю захворювання ($r = 0,773$; $p = 0,024$).

Висновки. Отже, для хворих на ЗЗК було характерне підвищення рівня прозапальних цитокинів (ІЛ-17 АF та ІЛ-23) у сироватці, що приводить до надмірної активації макрофагів, підтримки запального процесу й прогресування хвороби.

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

Визначення щільності кровотоку в стінці прямої кишки у хворих на запальні захворювання кишечника

Мета: оцінити особливості кровотоку в стінці прямої кишки при ЗЗК методом трансректального ультразвукового дослідження (ТРУЗД).

Матеріали та методи. Обстежено 32 пацієнтів з виразковим колітом (ВК) (24 — середнього ступеня тяжкості, 8 — тяжкого ступеня) і 8 пацієнтів з хворобою Крона (ХК). Дослідження проводилося на ультразвуковому сканері експертного класу SonoScape S60 з використанням низькочастотного конвексного датчика 3,5 МГц і ректовагінального конвексного датчика 6 МГц (кут огляду 200°, апертура R10 мм). Використовувались трансперинеальний і трансректальний доступи огляду. Щільність кровотоку в кишковій стінці оцінювалася в режимі доплерсканування шляхом підрахунку кольорових доплерівських сигналів (КДС) на 1 см² (ступінь 0 = відсутність судин; ступінь 1, або легкий потік = менше за 2 сигнали/см²; ступінь 2, або помірний потік = від 3 до 5 сигналів/см²; ступінь 3, або виражений потік = понад 5 сигналів/см²).

Результати. Виявлено, що майже в усіх обстежених пацієнтів з тяжким ступенем ВК (87,5 %) спостерігався третій ступінь щільності кровотоку в стінці прямої кишки, що вказувало на переважну локалізацію запального процесу, тоді як при ХК більше ніж половина пацієнтів мала перший ступінь КДС, що перевищувало це значення в пацієнтів з ВК у 4,8 раза ($\chi^2 = 6,24$; $p = 0,012$). Це підтверджували і дані ендоскопічного дослідження.

За результатами кореляційного аналізу в загальній групі ЗЗК встановлено позитивний кореляційний зв'язок: щільність кровотоку кишкової стінки позитивно корелювала з наявністю набряку ($r = 0,32$; $p = 0,045$), вираженістю судинного рисунка ($r = 0,42$; $p = 0,008$), наявністю ерозій ($r = 0,4$; $p = 0,011$) і кровоточивістю слизової ($r = 0,50$; $p = 0,001$).

Висновки. ТРУЗД прямої кишки значно розширює можливості діагностики ЗЗК в оцінці активності патологічного процесу і типуванні ЗЗК. Встановлені зв'язки між щільністю кровотоку кишкової стінки за даними ТРУЗД і активністю ЗЗК.

Тітова М.В., Пролом Н.В.,
Бабій О.М., Дементій Н.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Ендоскопічна ультрасонографічна оцінка неспроможності фізіологічної кардії при грижах стравохідного отвору діафрагми

Мета: визначити роль ендоскопічної ультрасонографії (ЕУС) в оцінці неспроможності фізіологічної кардії при грижах стравохідного отвору діафрагми (ГСОД).

Матеріали та методи. Проведено ЕУС-дослідження в 31 пацієнта з рентгенологічно й ендоскопічно підтвердженим діагнозом ГСОД. За допомогою ЕУС-сканування визначено такі параметри: товщина стінки стравоходу і нижнього стравохідного сфінктера, розташування і розміри СОД, відстань між ніжками СОД, їх довжина і товщина, розташування грижового мішка відносно осі стравоходу.

Результати досліджень. Виявлено, що всі вимірювані показники мали тенденцію до збільшення відносно норми, що вказувало на прогресування неспроможності

фізіологічної кардії при ГСОД. Збільшення СОД у всіх пацієнтів відбувалося за рахунок збільшення відстані між ніжками діафрагми й розтягнення сухожильної дуги між ними. Визначено значне видовження обох ніжок СОД з одночасним зменшенням їх товщини. При параезофагеальному типі ГСОД товщина обох ніжок СОД була в 1,5 раза менше за норму, тоді як довжина медіальної ніжки збільшилася майже в 6 разів. При аксіальному типі ГСОД довжина обох ніжок СОД збільшувалася рівномірно за рахунок концентричного характеру розтягнення. Оцінка взаємного розташування гризового мішка щодо осі стравоходу дозволила визначити тип ГСОД. В 11 (35,5 %) пацієнтів кардіофундальна частина шлунка була розташована вище від діафрагми та симетрично навколо ультразвукового датчика, що свідчило за аксіальний тип ГСОД. При цьому спостерігалось значне розширення як нижнього стравохідного сфінктера, так і нижньої третини стравоходу з одночасним зменшенням товщини їх стінки майже в 1,5 раза відносно норми. У 20 (64,5 %) пацієнтів гризовий мішок був розташований асиметрично навколо ультразвукового датчика і чітко спостерігалась межа між стінкою стравоходу і кардіофундальною частиною шлунка над діафрагмою. При цьому діаметр і товщина нижньої третини стравоходу залишалися у межах норми, що свідчило за параезофагеальний тип ГСОД.

Висновки. Доведено, що застосування ЕУС сприяє поліпшенню діагностики типів ГСОД і дає можливість оцінити патологічні зміни основних структур неспроможної фізіологічної кардії, які впливають на вибір способу хірургічної корекції.

Філіппова О.Ю.

*Дніпровський державний медичний університет,
м. Дніпро, Україна*

Метаморфози функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту

У структурі функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту (ФЗ ШКТ) одними з найпоширеніших нозологічних одиниць є синдром подразненого кишечника (СПК), функціональна диспепсія (ФД) і функціональні біліарні розлади (ФБР). Ці стани відносять до порушень взаємодії кишечника і мозку. Часто зустрічаються супутні (коморбідні) психічні стани, проте неясно, чи передують вони симптомам, чи обумовлені ними. ФЗ ШКТ асоційовані з абдомінальним болем — значущим фактором, що зумовлює суттєве зниження якості життя пацієнтів.

Часто зустрічається перехрещення (overlap) цих захворювань. Поєднання ФЗ ШКТ вказує на загальні патофізіологічні механізми формування захворювань. Підтвердженням цього є дані багаторічних спостережень за пацієнтами із СПК, і/або ФБР, і/або ФД, у яких мали місце метаморфози симптоматики одного захворювання на інше. Метаморфози не завжди помітні відразу, але вони постійно впливають на якість життя пацієнтів з ФЗ ШКТ.

Загально визнано, що свій внесок у патогенез ФЗ ШКТ протягом десятиліть роблять вісцеральна гіперчутливість, аномальна моторика (перистальтика) шлунково-кишкового тракту і психічні розлади, проте зовсім недавно при ФЗ ШКТ були виявлені неспецифічне запалення кишечника, підвищена проникність кишечника, активація імунітету на тлі змін у мікробному пейзажі, що кидає виклик уявленням про повну відсутність структурних змін при ФЗ ШКТ.

Терапія пацієнтів із ФЗ ШКТ залишається дуже складним завданням. Насамперед це пов'язано з різноманітністю етіопатогенетичних факторів, що призводять до розвитку захворювання, а також з високою залежністю рецидивування захворювання від психоемоційного стану хворого, наявності коморбідності та в низці випадків — синдрому перехрещення. Біль, спазм, порушення моторики — це універсальні ланки в розвитку багатьох гастроентерологічних захворювань, тому лікування спазмолітиками в цьому випадку є патогенетично обґрунтованим. Призначення селективного спазмолітичного препарату зменшує спазм на тій ділянці, де він є, залишаючи інші відділи інтактними. Поки що немає жодного універсального лікарського препарату, здатного задовольняти лікарів у плані реальної мультитаргетної терапії ФЗ ШКТ. Це дозволяє і сьогодні з позитивним ефектом використовувати селективний міотропний спазмолітик мебеверин у клінічній практиці.

Філіппова О.Ю.

*Дніпровський державний медичний університет,
м. Дніпро, Україна*

Сучасний менеджмент пацієнтів з патологією біліарного тракту

Біліарна патологія надзвичайно поширена серед усіх вікових груп. Частота захворювань біліарного тракту (БТ) в економічно розвинених країнах становить у популяції, за офіційними даними, 10–15 %. Кожна п'ята жінка і кожен п'ятнадцятий чоловік віком понад 20 років страждають від функціональних дискінезій, холециститу, жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) або перенесли холецистектомію. Фактична поширеність захворювань жовчного міхура і жовчовивідних шляхів видається значно вищою. Тривалий час ці патологічні стани можуть перебігати безсимптомно, рецидивувати з різним ступенем вираженості клінічних проявів при порушеннях дієти, вживанні алкоголю, деяких лікарських препаратів, фізичних навантаженнях або емоційному перенапруженні. Атиповий перебіг патології БТ проявляється у відсутності класичної клінічної картини, незвичайності симптоматики, а також в її нівелюванні іншими симптомами. Клінічні «маски» біліарної патології найчастіше асоціюються з ЖКХ, проте вони так само властиві й іншим захворюванням БТ як функціонального, так і органічного характеру.

З клінічної точки зору біліарні дисфункції становлять особливий інтерес, тому що несвоєчасна діагностика або неадекватна їх корекція призводить до формування і прогресування цілої низки захворювань

органічного характеру. Порушення скоординованої роботи жовчного міхура і сфінктерного апарату БТ може супроводжуватися зміною нормальних потоків жовчі всередині біліарного тракту. Дискоординація в роботі жовчного міхура і сфінктерного апарату БТ є однією з причин формування біліарної недостатності.

Принципи сучасної терапії більшості захворювань БТ передбачають призначення комбінацій лікарських препаратів. Одними з найбільш раціональних фармакологічних агентів при патології гепатобіліарної системи є препарати урсодезоксихолевої кислоти (УДХК).

За 60 років клінічного використання показання до призначення УДХК значно розширилися. Спочатку УДХК була рекомендована для хімічної літотрипсії та лікування рефлюкс-гастриту. Зараз УДХК вважається стандартом терапії багатьох функціональних і органічних захворювань БТ. Пріоритетність використання УДХК як особливого компонента терапії при патології БТ обумовлена не тільки доведеною високою клінічною ефективністю застосування. УДХК має високий профіль безпеки і безліч плейотропних ефектів, спрямованих на відновлення функцій гепатобіліарної системи.

ту в крові малонового альдегіду (в 1,3 раза), ізольованих подвійних зв'язків (у 1,5 рази), альдегід- і кетондинітрофенілгідразонів основного характеру (у 1,8 раза), нітритів/нітратів (у 1,5 раза) завдяки вірогідному зростанню і нормалізації вмісту в еритроцитах відновленого глутатіону (у 1,3 раза), нормалізації активності каталази, що супроводжувалось вірогідним усуненням клінічних проявів загострення ХП: астеновегетативного синдрому, болю в лівій підреберній ділянці, здуття живота, запального набряку підшлункової залози, синдрому гіперферментемії, запального синдрому і підвищення екзокринної функції підшлункової залози.

Висновки. Комплексна терапія хворих на ХП із застосуванням Антралю порівняно з лише традиційною терапією призвела до швидшого досягнення клінічної ремісії ХП: усунення клінічних синдромів (астеновегетативного, болю у лівій підреберній ділянці, здуття живота), відновлення працездатності, усунення запального набряку підшлункової залози, гіперферментемії, запалення (зниження вмісту С-реактивного протеїну), відновлення зовнішньої секреції підшлункової залози (підвищення вмісту еластази-1 у калі).

Хухліна О.С., Дудка І.В., Дудка Т.В.
Буковинський державний медичний університет,
м. Чернівці, Україна

Антраль у комплексній терапії клінічних проявів і оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на хронічний панкреатит із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень

Мета: встановити ефективність застосування Антралю в лікуванні хронічного панкреатиту (ХП) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) у фазі загострення на підставі комплексної оцінки клінічного перебігу і структурно-функціональних порушень підшлункової залози і легень.

Матеріали та методи. Обстежено 104 хворих на ХП змішаної етіології у фазі загострення середньої тяжкості з коморбідним ХОЗЛ (GOLD 2В, 3Е). Для визначення ефективності лікування за випадковою ознакою було сформовано дві репрезентативні групи пацієнтів. Середній вік хворих становив $(58,3 \pm 4,3)$ року. Групу порівняння становили 30 практично здорових осіб відповідного віку та статі. Перша група (контрольна) — 54 особи, отримували адаптовану дієту 5п, дезінтоксикаційну, спазмолітичну, поліферментну, бронхолітичну терапію упродовж 10 днів у стаціонарі та 20 днів на амбулаторному етапі. Друга група (основна) — 50 осіб, крім наведеної вище терапії отримували Антраль (АТ «Фармак», м. Київ) по 1 таблетці (200 мг) 3 рази на день упродовж 30 днів.

Результати. Призначення Антралю на тлі комплексної терапії загострення ХП упродовж 30 днів привело до істотної корекції оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у хворих на ХП із вірогідним зниженням вміс-

Хухліна О.С., Дудка І.В.
Буковинський державний медичний університет,
м. Чернівці, Україна

Інтенсивність системної запальної відповіді у хворих із загостренням хронічного панкреатиту і хронічного обструктивного захворювання легень: шляхи медикаментозної корекції

Мета: вивчення особливостей системної запальної відповіді та процесів фіброзування тканини підшлункової залози (ПЗ) у хворих на хронічний панкреатит (ХП) при коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ).

Матеріали та методи. Обстежено 153 хворих на ХП змішаної етіології у фазі загострення середньої тяжкості з коморбідним ХОЗЛ (GOLD 2В, 3Е). Для визначення ефективності лікування за випадковою ознакою було сформовано дві репрезентативні групи пацієнтів. Середній вік хворих становив $(58,3 \pm 4,3)$ року. Групу порівняння становили 30 практично здорових осіб відповідного віку і статі. Контрольна (1 група) — 78 осіб, отримували адаптовану дієту 5п, дезінтоксикаційну, спазмолітичну, поліферментну, бронхолітичну терапію упродовж 10 днів у стаціонарі та 20 днів на амбулаторному етапі. Основна (2 група) — 75 осіб, крім наведеної вище терапії отримували Антраль (АТ «Фармак», м. Київ) по 1 таблетці (200 мг) 3 рази на день упродовж 30 днів.

Результати. Через 4 тижні від початку терапії встановлено істотне гальмування синтезу колагену за показником зниження вмісту в крові білковозв'язаного оксипроліну: у хворих 1 групи — у 1,2 раза, у хворих 2 групи — у 1,9 раза ($p < 0,05$). Підтверджує зазначе-

ний напрямок змін показник вмісту в крові колагену IV типу, який знижувався порівняно з показником ПЗО у хворих 1 і 2 груп у 1,2 і 2,1 раза відповідно ($p < 0,05$). Ультрасонографічні показники розмірів ПЗ змінилися не рівнозначно: у 96 % пацієнтів 2 групи усунуто набряк ПЗ як у ділянці голівки, так і в ділянці тіла і хвоста ПЗ, у той час як у хворих 1 групи зберігався набряк і збільшення голівки ПЗ у 33,3 %, а в 62,5 % залишався набряк тіла і хвоста ПЗ. Динамічні показники активності α -амілази у крові істотно знизились в обох групах спостереження, однак у хворих 2 групи синдром відхилення ферментів у крові був усунутий у 98 % пацієнтів, у той час як у 1 групі — лише в 62,3 %. Динаміка показників синдрому запалення у хворих на ХП (за вмістом у крові С-реактивного протеїну) вказує на його повне усунення у 96,4 % пацієнтів 2 групи проти 33,2 % хворих 1 групи.

Висновки. Комплексна терапія хворих на ХП із застосуванням Антралю порівняно з лише традиційною терапією привела до швидшого досягнення клінічної ремісії хронічного панкреатиту, усунення запального набряку підшлункової залози, гіперферментемії, запалення, відновлення зовнішньої секреції підшлункової залози.

Чернявський В.В.

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

Корекція функції печінки в амбулаторних умовах: практичні аспекти

Мета: провести науковий літературний пошук сучасних міжнародних і вітчизняних рекомендацій щодо діагностики й лікування хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП), проаналізувати ключові аспекти патогенезу і можливі синдроми при ХДЗП. Розглянути наявні дані щодо сучасних можливостей патогенетичного лікування пацієнтів в Україні та створити підґрунтя для вдосконалення схем лікування ХДЗП з використанням гепатотропних засобів.

Матеріали та методи: літературний пошук з використанням стандартних комп'ютерних пошукових систем.

Результати. Для ХДЗП є характерним проліферативне (продуктивне) запалення, сутність якого полягає у формуванні захисного бар'єра з переважанням проліферації як III фази запалення з розвитком клітинних і тканинних елементів. Інтерстиційне запалення — захисна реакція організму, що проявляється у вигляді утворення клітинного інфільтрату в стромі паренхіматозного органа. Інфільтрат може складатися з гістіоцитів, моноцитів, лімфоцитів, плазматичних клітин, лаброцитів, поодиноких нейтрофілів, еозинофілів. У результаті інтерстиційного запалення відбувається формування зрілої волокнистої сполучної тканини. Мета застосування гепатотропних засобів при веденні пацієнтів з ХДЗП — вплив на внутрішньопечінкові процеси, що призводять до фіброзу. Дані засоби мають призначатися залежно від провідного синдрому (цитоліз, холестаза, мезенхімаль-

не запалення, детоксикаційна недостатність), повинні мати доказову базу. Серед сучасних засобів для корекції функції печінки в амбулаторних умовах варто звернути увагу на комбінацію глутатіону, N-ацетилцистеїну і S-аденозилметіоніну як засобу, що має антиоксидантні властивості, компенсує відносну нестачу глутатіону в гепатоцитах при ХДЗП і забезпечує відновлення його вмісту.

Висновки. Хронічне запалення в печінці є проліферативним інтерстиційним і призводить до фіброзу печінки. Патогенетична підтримка є необхідним елементом комплексного впливу на печінку при хронічних гепатитах з метою сповільнення фіброзу печінки. Гепатотропні засоби, що містять глутатіон і його попередники, є елементом ад'ювантної терапії при ХДЗП, сприяють збереженню функції печінки як під час етіотропної терапії, так і після її завершення.

Чернявський В.В.

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

Алкоголь, абстиненція і печінка: практичні питання

Мета: провести науковий літературний пошук сучасних міжнародних і вітчизняних рекомендацій щодо діагностики й лікування алкогольної хвороби печінки (АХП), проаналізувати ключові практичні проблеми щодо даної хвороби в Україні, визначити можливості ведення пацієнтів в Україні відповідно до сучасних рекомендацій і створити підґрунтя для вдосконалення лікування АХП.

Матеріали та методи: літературний пошук з використанням стандартних комп'ютерних пошукових систем.

Результати. Надмірне споживання алкоголю й асоційовані з ним захворювання залишаються актуальною проблемою як у світі, так і в Україні. Відповідно до результатів анкетування 54 % українців вважають, що існують безпечні дози, 45 % із цим не згодні. Основний метаболіт етанолу, ацетальдегід, призводить до ушкодження печінки, запускаючи запальні механізми через активацію клітин Купфера, виділення прозапальних цитокінів, впливаючи на TLR4 і NF κ B, а також механізми онкогенезу, впливаючи безпосередньо на ДНК гепатоцитів. У клінічній практиці при АХП великого значення набуло використання стандартизованих опитувальників (AUDIT) і онлайн-калькуляторів, що дозволяють оцінити тяжкість захворювання, прогноз і ефективність терапії. У випадку пацієнтів, які страждають від захворювання тяжкого ступеня (індекс Meddrey ≥ 32), за відсутності протипоказань до застосування кортикостероїдних препаратів доцільне призначення преднізолону (40 мг/добу протягом 28 днів з подальшим поступовим зниженням дози протягом 2 тижнів); на сьомий день оцінити ефективність терапії (калькулятор Lille score), показник $> 0,45$ — пацієнт не відповідає на терапію. При вживанні алкоголю наявний дефіцит L-аргініну в організмі, тому він як донатор оксиду азоту входить до схем детоксикації

при алкоголь-залежних проблемах. Бетаїн і L-карнітин сприяють відновленню клітинного дихання при алкоголь-асоційованих пошкодженнях, оборотному розвитку токсично-індукованого стеатозу.

Висновки. Безпечні дози алкоголю в реальній клінічній практиці відсутні. Критично важливою для лікування АХП є повна відмова від алкоголю, що, однак, не гарантує повного відновлення функцій печінки. Можна ефективно сприяти детоксикації при АХП за допомогою засобів, які містять достатні добові дози аргініну, бетаїну і карнітину.

Шевцова О.М., Мосійчук Л.М.,
Петішко О.П., Тарабаров С.О.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Ресурсний стан, адаптаційні процеси та стресостійкість у військовослужбовців з ерозивно-виразковими ураженнями стравоходу і шлунка

Мета: оцінити показники варіабельності серцевого ритму для визначення порушень адаптації та стресостійкості у військовослужбовців ЗСУ з ерозивно-виразковими ураженнями стравоходу і шлунка.

Матеріали та методи. Обстежено 28 військовослужбовців ЗСУ віком від 31 до 57 років, середній вік — $(44,8 \pm 1,5)$ року. У 14 (50 %) пацієнтів діагностований ерозивний езофагіт, переважно ступеня В, у 6 (21,4 %) — виразка шлунка, у 8 (28,6 %) — ерозивні ураження шлунка. Оцінку адаптаційних можливостей і стресостійкості проводили за допомогою Precise-діагностики (хмарна технологія автоматизованої інтерпретації) на кардіографі CONTECT 8000GW з блютуз-з'єднанням і програмним забезпеченням.

Результати. Аналіз основних показників варіабельності серцевого ритму показав, що в 13 (46,4 %) військовослужбовців визначена ваготонія, стан, при якому активність блукаючого нерва (вагуса) підвищена, що може впливати на серцебиття та інші функції організму. Симпатикотонія, яка клінічно частіше проявлялася тахікардією, підвищенням артеріального тиску і збільшенням частоти дихання, діагностована у 6 (21,4 %) обстежених. Оцінка ресурсного стану хворих за показником Total power показала, що виснаженість організму відзначена в 7 (25 %) військовослужбовців, тобто на фоні тривалого стресу робота імунної системи і здатність організму протистояти хворобам знаходяться на низькому рівні. Показник SDNN, який свідчить про загрозу високого ризику раптової смерті, у 13 (46,4 %) обстежених військовослужбовців відповідав підвищеному серцево-судинному ризику, середнє значення становило $(59,8 \pm 4,2)$ м/с. Встановлено, що 85,7 % (24 з 28) військовослужбовців мали високу стресостійкість із середнім значенням показника $(73,14 \pm 11,69)$ м/с і лише 14,3 % (4 з 28) пацієнтів мали тривожний синдром. Оцінка резервів адаптації

за RMSSD показала, що значення менше за 20, яке характеризує зрив адаптації, спостерігали в 3 (10,7 %) військовослужбовців.

Висновки. Порушення стану вегетативної нервової системи спостерігалися в 67,9 % військовослужбовців ЗСУ з ерозивно-виразковими ураженнями стравоходу і шлунка. Майже в половини обстежених (46,4 %) діагностовано підвищений серцево-судинний ризик, у 25 % військовослужбовців — виснаженість організму з низькою здатністю імунної системи протистояти хворобам, у 10,7 % — зниження адаптаційних можливостей, що слід враховувати під час вибору тактики лікування.

Юрчишин О.М.¹, Мельник Н.А.¹, Пашко К.О.¹,
Фартушок Н.В.², Фартушок Т.В.³

¹ Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

² ВПНЗ «Львівський медичний університет», м. Львів, Україна

³ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Оцінка щодо правильного харчування та способу життя хворих під час пандемії COVID-19

Мета: оцінити взаємозв'язок між знаннями пацієнтів, ставленням, поведінкою щодо правильного харчування і способом життя, щоб планувати стратегії для освітнього втручання з точки зору медичної грамотності. Пандемія COVID-19 призвела до серйозних змін у повсякденному житті й соціальній поведінці. Здоровий спосіб життя — основа профілактики цукрового діабету.

Матеріали та методи. Хворі на цукровий діабет, які перебувають на диспансерному й сімейному обліку в ендокринологічному відділенні, із заходу України були анкетовані шляхом когнітивного опитування. Анкетування відбувалося через Google Forms. Анкета, вже стандартизована під час попереднього опитування, проведеного в італійському контексті, складалася з 25 питань і стосувалася 4 сфер дослідження (профіль учасників, знання, ставлення і поведінка).

Результати. За період опитування було заповнено 76 анкет. 50 % хворих на діабет становили жінки, 45 % — чоловіки, середній вік становив $(60,5 \pm 14,2)$ року і $(54,5 \pm 15,8)$ року відповідно. Загальний рівень знань про роль їжі та правильного харчування щодо ризику цукрового діабету і його ускладнень виявився незадовільним і неадекватним. Однак загалом жінки показали вищий рівень знань, ніж чоловіки, також було помічено, що знання зменшуються відповідно до віку пацієнтів. Що стосується можливого впливу пандемії COVID-19 на спосіб життя, то слід зазначити, що близько 46 % респондентів заявили, що їм було важко дотримуватися здорового харчування.

Висновки. Отже, дослідження підкреслює необхідність вдосконалення знань хворих з діабетом про харчування, зокрема про самоконтроль, позитивний вплив на поведінку і ставлення.

Ягмур В.Б., Меланіч С.Л., Тітова М.В.,
Кислова Р.М., Попок Д.В., Дементій Н.П.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Вплив коронавірусної хвороби (COVID-19) на показники стеатозу і фіброзу печінки пацієнтів з метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки

Вплив коронавірусної хвороби на печінку може бути обумовлений прямою цитопатичною дією вірусу SARS-CoV-2, медикаментозним ушкодженням печінки противірусними препаратами й ураженням печінкової паренхіми внаслідок системної запальної реакції. Окрему групу становлять пацієнти, які вже мають хронічну патологію печінки і теоретично можуть бути більш схильними до дії вірусу.

Метою дослідження стало визначення впливу COVID-19 на показники фіброзу і стеатозу печінки хворих на метаболічно-асоційовану стеатотичну хворобу печінки (МАСХП).

Об'єктом дослідження були 16 хворих (10 жінок і 6 чоловіків) з МАСХП, які спостерігались у ДУ «ІГ НАМН України» протягом останніх п'яти років. Усі вони 1–2 роки тому перенесли COVID-19.

Матеріали та методи. Був проведений ретроспективний аналіз показників еластометрії та стеатометрії печінки до інфікування вірусом SARS-CoV-2 і після перенесеного захворювання. Дослідження виконувались на апараті Ultrason ultima PA (Харків, Україна), еластометрія та стеатометрія проводилась за стандартними методиками.

Результати обстеження. За результатами ретроспективного обстеження до перенесеної інфекції показники коефіцієнту затухання (КЗ) становили ($2,85 \pm 5,80$) дБ/см, частота ступенів стеатозу S1, S2, S3 розподілялась так: 31,2; 18,8 і 50,0 % відповідно. Після COVID-19 КЗ у середньому становив $2,64 \pm 4,20$ дБ/см, розподіл за S1, S2, S3 — 37,4; 31,3 і 31,3 % відповідно. Щодо показників фіброзу: показник жорсткості паренхіми печінки як до, так і після інфекції в середньому дорівнював ($5,9 \pm 1,0$) кПа. При розподілі за стадіями фіброзу його відсутність (F0) спостерігалась у 37,4 % пацієнтів, F1 — у 56,3 %, F2 — у 6,3 %. Через 1–2 роки після хвороби частота F0, F1, F2 становила 43,8; 50,0 і 6,2 % відповідно. У жодного пацієнта не спостерігалось поглиблення показників стеатозу, навів навпаки, зниження ступеня жирової дистрофії відбулось у 4 (25,0 %) пацієнтів; без змін у показниках КЗ залишились 75,0 %. Щодо ступенів фіброзу: збільшення жорсткості печінки (з F2 до F3) спостерігалось в 1 пацієнта (6,3 %), покращились показники (з F1 до F0) у 2 (12,5 %) хворих, у 13 пацієнтів (81,2 %) змін не відбулось.

Висновки. Негативного впливу перенесеного інфікування SARS-CoV-2 на показники фіброзу і стеатозу печінки в пацієнтів з метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки не виявлено.

Ягмур В.Б., Демешкіна Л.В.,
Меланіч С.Л., Кислова Р.М.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Вплив статі, віку та індексу маси тіла на сонографічні показники печінки в пацієнтів з метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки

Мета: визначити вплив статі, віку та індексу маси тіла (ІМТ) на сонографічні показники і ступінь стеатозу печінки у хворих на МАСХП.

Матеріали та методи. Були обстежені 92 пацієнти з МАСХП віком від 31 до 72 років, які були розподілені на 4 групи залежно від статі, наявності мено-/андропаузи: I група — 26 жінок до менопаузи ($36,2 \pm 5,2$ року), II група — 22 жінки після менопаузи ($58,3 \pm 5,5$ року), III група — 33 чоловіки до 45 років ($33,9 \pm 3,5$ року) і IV група — 11 чоловіків після 45 років ($59,8 \pm 3,9$ року). Сонографічне дослідження і стеатометрія печінки виконувались на апараті Toshiba Xario 660 (Japan) і Ultrason Ultima PA (Харків, Україна) за стандартними методиками. Ступінь стеатозу оцінювали за коефіцієнтом загасання ультразвуку (КЗУ) згідно з показниками патенту, розробленого в ДУ «ІГ НАМНУ» (2019 р.): стеатоз першого ступеня (S1) з кількістю гепатоцитів із жировими включеннями 10–33 % встановлювали при КЗУ $1,69–2,09$ дБ/см, стеатоз другого ступеня (S2) із жировими включеннями 33–66 % — при КЗУ $2,10–2,49$ дБ/см, стеатоз третього ступеня (S3) із жировими включеннями 66–100 % — при КЗУ понад 2,5 дБ/см. ІМТ вираховували за стандартною формулою. Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета прикладних програм Excel 2016, Statistica 6.

Результати. За результатами дослідження ІМТ у I групі становив ($30,6 \pm 6,0$) кг/м², у II групі — ($32,0 \pm 6,0$) кг/м², у III групі — ($30,7 \pm 5,1$) кг/м², у IV групі — ($29,6 \pm 2,2$) кг/м². Між підгрупами чоловіків і жінок за ІМТ вірогідної різниці не було. Розміри правої, лівої та хвостатої частки печінки були вірогідно більшими в чоловіків, ніж у жінок ($p < 0,05$): ($175,5 \pm 15,5$) мм проти ($153,7 \pm 12,3$) мм, ($83,4 \pm 10,5$) мм проти ($68,4 \pm 10,6$) мм і ($28,7 \pm 6,1$) мм проти ($24,1 \pm 5,3$) мм відповідно. За показниками КЗУ частота ступенів стеатозу S1, S2, S3 розподілялась в III групі як 3, 24,2 і 72,7 %; у IV групі — 9,1; 45,5 і 45,5 % відповідно. Серед жінок спостерігався лише S2, S3 ступінь стеатозу і в I групі розподілявся як 38,5 і 61,5 %; у II групі — 45,5 і 54,6 %. Однак статистичних відмінностей між групами чоловіків і жінок не спостерігалось. Встановлено кореляційний зв'язок між ІМТ і КЗУ в чоловіків ($r = 0,63$) за відсутності такого у жінок. Однак з настанням менопаузи коефіцієнт кореляції вже становив 0,39 ($p < 0,02$).

Висновки. Вірогідної різниці між частотою різних ступенів стеатозу при МАСХП між групами не встановлено. У чоловіків встановлена залежність вираженості стеатозу печінки від ІМТ. Залежність ступеня стеатозу від ІМТ у жінок проявляється з віком після менопаузи.

Фартушок Т.В.¹, Фартушок Н.В.²,
Юрчишин О.М.³

¹ Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² ВПНЗ «Львівський медичний університет»,
м. Львів, Україна

³ Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

Вивчення ефективності дієтотерапії в корекції обмінно-метаболических показників при ожирінні та інсулінорезистентності

Мета: провести аналіз ефективності різних видів дієтотерапії як початкового методу лікування в жінок з інсулінорезистентністю (ІР), їх впливу на нормалізацію менструального циклу, корекцію метаболических порушень і зниження рівня ІР. Наголосити на необхідності ознайомлення жінок з ІР та їх лікуючих лікарів з корекційним способом і режимом харчування як достатньо ефективним і безпечним методом лікування.

Матеріали та методи. У спостереженні з 2020 по 2024 рік взяли участь 14 жінок з надмірною вагою та інсулінорезистентністю, яким була запропонована кетогенна дієта (КД) з метою корекції метаболических порушень, зниження рівня інсулінорезистентності та нормалізації менструального циклу, було запропоновано середземноморську дієту поєднати з кетогенною дієтою і дієтою з обмеженням вмісту жирів.

Результати. Жінки з надмірною вагою та інсулінорезистентністю дотримувалися кетогенної дієти протягом 12 тижнів. Порівнювали такі показники до дієтотерапії і після: глюкоза — $(5,10 \pm 0,25)$ ммоль/л до дієтотерапії, після дієтотерапії — $(4,64 \pm 0,24)$ ммоль/л, інсулін — $(12,62 \pm 0,48)$ мкОд/мл до дієтотерапії, після дієтотерапії — $(11,31 \pm 0,60)$ мкОд/мл. Індекс НОМА — $(2,85 \pm 0,15)$ до дієтотерапії, $(2,32 \pm 0,13)$ після дієтотерапії. Тригліцериди — $(2,31 \pm 0,40)$ ммоль/л до дієтотерапії, $(1,87 \pm 0,27)$ ммоль/л після дієтотерапії, загальний холестерин — $(5,36 \pm 0,36)$ ммоль/л до дієтотерапії, $(4,72 \pm 0,33)$ ммоль/л після дієтотерапії, ліпопротеїди низької щільності — $(3,11 \pm 0,60)$ ммоль/л до дієтотерапії, $(2,33 \pm 0,17)$ ммоль/л після дієтотерапії, ліпопротеїди високої щільності — $(1,79 \pm 0,41)$ ммоль/л до

дієтотерапії, $(2,02 \pm 0,43)$ ммоль/л після дієтотерапії. Проте в даному дослідженні відсутня інформація про вплив КД на менструальний цикл і безпліддя в жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) та ІР. Наведені дані свідчать про ефективне зменшення антропометричних показників.

Середземноморська дієта зарекомендувала себе як одна з найефективніших дієт у лікуванні як метаболических, так і репродуктивних проблем у жінок із СПКЯ та ІР. Зокрема, багато біомолекул, які наявні в продуктах середземноморської дієти, сприяють зменшенню гіперандрогенії при СПКЯ. Однією зі складових раціону є виноград, червоне сухе вино і певні ягоди, які містять в своєму складі речовину ресвератрол. Також порівнювали показники в жінок, які використовували середземноморську дієту в поєднанні з кетогенною дієтою, з показниками жінок, які використовували дієту з обмеженням вмісту жирів, після 12 тижнів дієтотерапії. Глюкоза $4,97$ ($4,45-5,38$) ммоль/мл після використання поєднаної дієти, $(5,22 \pm 0,47)$ ммоль/мл після використання дієти з обмеженням жирів, інсулін $(13,18 \pm 5,58)$ ммоль/мл і $13,49$ ($9,75-19,45$) ммоль/мл, індекс НОМА $2,94 \pm 1,36$, тригліцериди $4,05$ ($2,98-4,82$) ммоль і $(4,55 \pm 0,82)$ ммоль, загальний холестерин $1,03$ ($0,76-1,33$) ммоль і $1,10$ ($0,88-1,94$) ммоль, ЛПНЩ $2,44$ ($1,91-2,91$) ммоль і $(2,43 \pm 0,83)$ ммоль, ЛПВЩ $1,14$ ($0,95-1,28$) ммоль і $1,27$ ($1,05-1,34$) ммоль.

Ресвератрол пригнічує проліферацію текалютеїнових клітин яєчників і фермент 17α -гідроксилази/С17-20-ліази, що послаблює синтез андрогенів. Ще одним механізмом ресвератролу є його вплив на активування рецепторів АМПК і сиртуїну-1 у таких клітинах, як міоцити. Цей процес сприяє розвитку зменшення рівня інсуліну, що також має опосередкований вплив на зменшення рівня андрогенів.

Висновки. Перевагами КД є добрий результат у зменшенні ваги й антропометричних показників за короткий період часу. Проте немає достатньо досліджень щодо її ефективності в корекції гінекологічних порушень.

Комбінація середземноморської дієти та КД з низьким вмістом вуглеводів показала себе як один з найефективніших способів корекції не тільки ожиріння в жінок з ІР, але й менструального циклу і репродуктивної функції в цієї групи пацієнтів. ■

УДК 616.34-008

Ткач С.М.¹, Дорофєєв А.Е.², Доготар В.Б.¹

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

² Національний університет охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Ефективність і безпека різних спазмолітиків при синдромі подразненого кишечника

Резюме. На сьогодні в симптоматичному лікуванні синдрому подразненого кишечника (СПК) найбільш часто застосовуються спазмолітики різних груп. Хоча цей клас є фармакологічно різноманітним, вважається, що механізм дії, завдяки якому спазмолітичні засоби полегшують симптоми СПК (зокрема, біль у животі й метеоризм), реалізується через зменшення скорочень гладкої мускулатури. Крім того, вони також можуть впливати на підвищену вісцеральну чутливість. Проведено відкрите рандомізоване порівняльне дослідження з вивчення ефективності й переносимості комбінованого спазмолітика Метеоксану порівняно з іншими спазмолітиками у хворих на СПК. Обстежено 90 хворих із СПК віком від 23 до 60 років (середній вік — 38 ± 16 років), з них 57 жінок і 33 чоловіки. У всіх хворих на СПК структурна кишкова патологія була виключена при проведенні колоноскопії, а діагноз СПК був встановлений відповідно до Римських критеріїв IV. Залежно від проведеного лікування всі пацієнти були рандомізовані на 3 групи — по 30 пацієнтів у кожній. У 1-й групі застосовували мебеверин (200 мг 2 рази на день), у 2-й групі — дротаверин (по 40 мг 3 рази на день), у 3-й групі — Метеоксан (по 1 капсулі 3 рази на день). Ефективність лікування СПК у кожній групі оцінювали через 4 тижні після початку лікування за кількістю респондерів, зменшенням інтенсивності болювого синдрому і метеоризму за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою. Згідно з отриманими даними, на лікування мебеверином через 4 тижні позитивно відповіли 13 із 30 хворих (43,3 %), на лікування дротаверином — 15 із 30 хворих (50 %), а на лікування Метеоксаном — 20 із 30 хворих (66,7 %), що виявилось вірогідно вищим ($P < 0,05$), ніж в інших групах. Після лікування Метеоксаном такі показники якості життя, як загальний стан здоров'я, життєва і фізична активність, були вірогідно вищими, ніж у хворих інших груп. Будь-яких значущих несприятливих побічних ефектів при лікуванні Метеоксаном виявлено не було. Отже, відкрите порівняльне дослідження підтвердило у хворих на СПК ефективність і безпеку Метеоксану, який за всіма основними показниками (кількість респондерів, інтенсивність болю, зменшення метеоризму, поліпшення якості життя) перевищував за ефективністю застосування інші спазмолітики.

Ключові слова: синдром подразненого кишечника; спазмолітики; флороглуцінол

Вступ

Синдром подразненого кишечника (СПК) є поширеним гастроентерологічним захворюванням, від якого в різних країнах світу страждає близько 10–15 % усієї дорослої популяції [7, 8]. СПК є одним з найчастіших функціональних гастроінтестинальних розладів, який після свого дебюту, як правило, набуває хронічного перебігу з періодами загострень і ремісії [8, 11]. СПК не є небезпечним для життя захворюванням, проте значно

погіршує якість життя численних хворих, асоціюється із суттєвими економічними витратами, частими повторними лікарськими консультаціями, необґрунтованим проведенням багатьох діагностичних тестів, інвазивних процедур або навіть оперативних втручань, таких як холецистектомія і гістеректомія [7, 8].

У переважній більшості випадків в осіб віком до 50 років за відсутності «тривожних» симптомів первинний діагноз СПК з імовірністю 93–97 % встановлюється виходячи

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

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

Для кореспонденції: Дорофєєв Андрій Едуардович, доктор медичних наук, професор, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: dorofeyevand@gmail.com

For correspondence: Andrii Dorofeev, MD, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: dorofeyevand@gmail.com

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

з характерних симптомів, відомих як Римські критерії IV. Відповідно до них СПК розглядається як функціональний кишковий розлад, при якому рецидивуючий абдомінальний біль асоціюється з дефекацією або зміною частоти випорожнень чи зміною форми випорожнень [3, 5]. Виділяють СПК з діареєю (СПК-Д), СПК із запором (СПК-З), змішаний і невизначений типи СПК [5].

Хоча точні причини СПК до кінця не відомі, у галузі його патофізіології останнім часом досягнуто суттєвого прогресу. На сьогодні встановлено, що в патогенезі СПК відіграють роль генетичні фактори, розлади моторики, вісцеральна гіперчутливість, дисрегуляція діяльності центральної нервової системи, психологічні розлади й психосоціальні фактори, порушення бар'єрної функції кишечника та зміни кишкової мікробіоти, постінфекційне запалення та імунна дисфункція [3, 5, 9, 10].

У зв'язку з тим, що етіологія СПК до кінця не вивчена, його етіотропне лікування відсутнє, а патогенетичне лікування розроблено недостатньо. Найбільш часто практичними лікарями при СПК проводиться симптоматичне лікування, при якому основне місце посідають спазмолітики, які з різним ступенем ефективності впливають на кардинальний симптом СПК — абдомінальний біль, часто пов'язаний з дисмоторними порушеннями й метеоризмом. Широке застосування спазмолітиків пов'язане з тим, що розлади моторики кишечника при СПК є основним предметом вивчення клініцистів уже багато років. Хоча, як правило, дисмоторні порушення при СПК мають вторинний характер, вони майже завжди беруть участь у формуванні його основних клінічних проявів, насамперед абдомінального болю. Крім спазмолітиків, у медикаментозному лікуванні СПК застосовуються також рифаксимін, пробіотики, нейромодулятори, засоби, що мають антидіарейний або проносний ефект [2–4, 11].

Хоча спазмолітики є фармакологічно різноманітним класом ліків, вважається, що механізм дії, завдяки якому вони полегшують симптоми СПК (зокрема, біль у животі й метеоризм), реалізується через зменшення скорочень гладкої мускулатури. Крім того, деякі спазмолітики також можуть впливати на підвищену вісцеральну чутливість [9]. З фармакологічної точки зору спазмолітики можна розподілити на дві основні групи — антихолінергічні препарати й прямі релаксанти гладком'язової тканини (міотропні спазмолітики). Усі представники цих груп мають як свої переваги, так і певні недоліки, що обмежують їх клінічне застосування [2–4].

Ефективність антихолінергічних препаратів, таких як скополамін (гіосцин), дицикломін або прифінію бромід, обумовлена блокадою мускаринових рецепторів, розташованих у стінці кишки, і швидким і вираженим, хоча і нетривалим спазмолітичним ефектом [1]. На жаль, широке застосування цих препаратів обмежується неселективністю їх дії та блокадою М-рецепторів гладком'язової мускулатури інших органів, що призводить до атропіноподібних побічних ефектів і зумовлює несприятливий профіль безпеки й переносимості. Тому у зв'язку зі своїми атропіноподібними побічними ефектами ці препарати тривало не застосовуються (прийом на вимогу, зазвичай протягом декількох днів) [1].

Серед міотропних спазмолітиків виділяють три основні групи з різними механізмами дії. Перша група — це неселективні спазмолітики, такі як папаверин і дротаверин, які є блокаторами фосфодіестерази цАМФ і цГМФ. Друга група — це селективні блокатори кальцієвих каналів — пінаверію бромід, отилонію бромід і флороглуцинолу дигідрат, які вибірково впливають на гладкі м'язи шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Третя група — це селективні блокатори натрієвих каналів гладких м'язів ШКТ, такі як мебеверин. Кінцевий етап дії будь-якого із цих спазмолітиків — зменшення концентрації іонів кальцію в міоциті і гладком'язова релаксація [2–4, 10]. Вони проявляють свою ефективність щодо симптомів СПК у зв'язку з тим, що знижують скорочувальну активність або спазми ШКТ, які асоціюються з болем. Як правило, неселективні спазмолітики, що мають швидкий і виражений, але короткостроковий ефект, довго не застосовуються і призначаються переважно для усунення вираженого больового синдрому. Навпаки, селективні блокатори кальцієвих або натрієвих каналів мають більш тривалий ефект, є безпечнішими і добре переносяться, у зв'язку з чим зазвичай застосовуються для курсового (тижні, місяці) лікування. Останніми роками як міотропний спазмолітик також розглядається регулятор кишкової моторики тримебутин, що є стимулятором периферичних опіоїдних рецепторів усіх класів — μ -, κ - і δ -рецепторів.

У зв'язку з обмеженою ефективністю монотерапії спазмолітиками у хворих на СПК останні нерідко застосовуються у складі комбінованих препаратів, куди входять засоби, що впливають на інші механізми патогенезу. До таких препаратів, зокрема, належить селективний комбінований препарат Метеоксан, який у Європі є одним з найбільш застосовуваних спазмолітиків. Метеоксан є комбінацією флороглуцинолу дигідрату і симетикону, у зв'язку з чим має цілу низку переваг порівняно з іншими спазмолітиками. За рахунок специфічної дії флороглуцинолу досягається спазмолітичний ефект, а за рахунок протипірного й антифлатулентного ефекту симетикону зменшуються метеоризм і флатуленція.

Флороглуцинолу дигідрат — неатропіновий спазмолітик, селективний блокатор кальцієвих каналів з елементами системної дії. Після перорального прийому він швидко абсорбується й метаболізується. Час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові (T_{max}) — 1 година, $T_{1/2}$ — 2 години, системна біодоступність після перорального прийому становить 30 %. Флороглуцинолу селективно блокує Ca^{2+} -канали і Ca^{2+} -депо при надлишку Ca^{2+} , обмежує вихід K^+ із клітини і перешкоджає розвитку спазму гладких м'язів ШКТ, не викликаючи атонії чи гіпотонії кишечника. Завдяки системному всмоктуванню і виведенню спазмолітичний ефект здійснюється не тільки на кишечник, але і на жовчовивідні протоки, а також на уrogenітальний тракт. На відміну від неселективних спазмолітиків у флороглуцинолу відсутні генералізовані системні побічні явища.

Симетикон є найбільш відомим і безпечним антифлатулентом, що вже протягом майже сорока років застосовується для симптоматичного лікування метеоризму, а також для підготовки перед рентгенологічним,

ендоскопічним або сонографічним обстеженням ШКТ. Він збільшує поверхневий натяг рідини та руйнує дрібні газоподібні бульбашки в піні, унаслідок чого досягається протипінний та антифлатульний ефект. Симетикон не всмоктується, є хімічно інертним, нетоксичним і не викликає побічних ефектів. Практичний досвід і результати проведених досліджень свідчать про те, що симетикон є ефективним препаратом і може бути цінною альтернативою при функціональній гастроентерологічній патології, коли реалізуються його антифлатульні та цитопротективні ефекти. Безперечною перевагою, яка однозначно свідчить на користь симетикону, є дуже високий рівень безпеки.

З доказової точки зору всі спазмолітики при СПК мають помірний клінічний симптоматичний ефект, який хоч і підтверджений у низці контрольованих досліджень, проте не є стійким і проявляється, як правило, тільки під час їх прийому. Ефективність різних спазмолітиків у лікуванні СПК, за даними доказових досліджень і метааналізів, суттєво відрізняється [6, 10]. У зв'язку з цим нами проведено відкрите рандомізоване порівняльне дослідження з паралельним груповим контролем з вивчення ефективності й безпеки міотропних спазмолітиків з різними механізмами дії (дротаверин, Метеоксан і мебеверин) при лікуванні хворих на різні субтипи СПК.

Мета дослідження — порівняльне вивчення ефективності й безпеки різних спазмолітиків у хворих на СПК.

Матеріали та методи

У відкритому порівняльному рандомізованому дослідженні обстежено 90 хворих на СПК віком від 23 до 60 років (середній вік — 38 ± 16 років), з них 57 жінок і 33 чоловіки. У всіх хворих на СПК структурна кишкова патологія була виключена при проведенні колоноскопії, а діагноз СПК був встановлений відповідно до Римських критеріїв IV [5]. У хворих із СПК завдяки відповідним дослідженням також були виключені лямбліоз, лактазна недостатність і целиація. Серед усіх хворих на СПК переважали хворі зі змішаним субтипом СПК (60 хворих; 66,6 %). Залежно від проведеного лікування всі пацієнти за допомогою комп'ютерного методу випадкових чисел у співвідношенні 1 : 1 : 1 були рандомізовані на 3 групи (по 30 хворих у кожній), у яких на тлі індивідуальної дієти, застосування на вимогу лоперамід (при СПК-Д) або псиліуму (при СПК-3) хворим додатково призначали

різні спазмолітики. У 1-й групі застосовували мебеверин (меверин по 200 мг 2 рази на день), у 2-й групі — дро-таверин (но-шпа по 40 мг 3 рази на день), у 3-й групі — комбінований препарат флороглуцинолу та симетикону (Метеоксан по 1 капсулі 3 рази на день). Тривалість лікування в кожній групі становила 4 тижні. Базові вихідні характеристики хворих на СПК наведені в табл. 1.

Ефективність лікування у хворих на СПК у кожній групі оцінювали через 4 тижні після початку лікування за кількістю респондерів, яких FDA США визначає як пацієнтів, які повідомили про зменшення на ≥ 30 % середньої кількості випадків найбільш сильного болю в животі та зменшення на ≥ 50 % кількості днів на тиждень, у які щонайменше одне випорожнення мало консистенцію типу 1–2 (для СПК-3) або 6–7 (для СПК-Д) відповідно до Брістольської шкали форми випорожнень, порівняно з вихідним рівнем. Крім того, оцінювалася інтенсивність больового синдрому і метеоризму за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Вираженість абдомінального болю в балах оцінювалася щодня за допомогою відповіді на запитання «Як ви окремо оцінюєте такий симптом вашого СПК, як біль у животі, за шкалою від 0 балів (повна відсутність болю) до 10 балів (сильний біль, який тільки може бути)?». Оцінювалися також швидкість зниження больового синдрому, частота і форма випорожнень, якість життя відповідно до стандартного опитувальника MOS SF-36-Item (Short-Form Health Status Survey) і вираженість основних гастроентерологічних симптомів згідно з анкетною Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), а також переносимість лікування і частота побічних ефектів.

Отримані результати були статистично опрацьовані на комп'ютері за допомогою програм статистичної обробки даних Excel 2010 (Microsoft) і Statistica 11.0 (StatSoft). Для оцінки результатів досліджень вивчалися середньоарифметичні значення, середньоквадратичні відхилення і вірогідна відмінність результатів (критерій Стьюдента).

Результати

Проведене дослідження показало, що в більшості хворих на СПК застосування Метеоксану було ефективним і безпечним і дещо перевершувало за ефективністю результати лікування в інших групах. Згідно з отриманими даними (табл. 2, 3), на лікування мебеверином через

Таблиця 1 — Базова характеристика обстежених хворих із СПК

Базові характеристики	Група 1 (n = 30)	Група 2 (n = 30)	Група 3 (n = 30)
Стать (чоловіки/жінки)	10/20	11/19	12/18
Вік, роки	40,1 \pm 12,1	42,4 \pm 11,4	40,8 \pm 9,4
Тривалість СПК, роки	4,3 \pm 0,9	4,4 \pm 1,5	5,2 \pm 1,9
Паління, n (%)	7 (23,3)	8 (26,6)	6 (20)
Індекс маси тіла	24,9 \pm 2,8	25,5 \pm 2,9	25,1 \pm 2,7
Середня вираженість метеоризму, бали	5,1 \pm 1,7	5,0 \pm 1,8	5,3 \pm 0,9
Середня інтенсивність абдомінального болю, бали	5,5 \pm 0,8	5,6 \pm 0,9	5,5 \pm 0,9

4 тижні позитивно відповіли 13 із 30 хворих (43,3 %), на лікування дротаверином — 15 із 30 хворих (50%), а на лікування Метеоксаном — 20 із 30 хворих (66,7 %), що виявилось вірогідно вищим ($P < 0,05$), ніж в інших групах. Інтенсивність абдомінального болю за ВАШ у групі хворих, які отримували Метеоксан, також виявилась вірогідно нижчою ($P \leq 0,05$) порівняно з хворими, яким у складі стандартної терапії призначали мебеверин або дротаверин (2,1 проти 4,2 і 3,5 відповідно). Полегшення/зникнення болю в групі Метеоксану також наставало значно швидше, ніж в інших групах хворих. Ще більш високою була ефективність Метеоксану порівняно з іншими спазмолітиками щодо зменшення метеоризму.

Якість життя хворих на СПК згідно зі стандартним опитувальником MOS SF-36-Item у процесі лікування подана в табл. 4.

Як видно з наведених даних, після лікування будь-яким спазмолітиком усі вивчені показники якості життя покращилися. Проте такі показники якості життя за опитувальником MOS SF-36, як загальний стан здо-

ров'я, життєва і фізична активність, після лікування Метеоксаном були вірогідно вищими, ніж у групах пацієнтів, які приймали інші спазмолітики.

Будь-яких суттєвих несприятливих побічних ефектів при прийомі спазмолітиків у 1-й і 3-й групах не було, і всі хворі цих груп переносили лікування добре. У другій групі в 9 хворих (30 %) відзначали запаморочення, що ми пов'язували із системною вазодилатуючою дією дротаверину.

Обговорення

Отже, наше відкрите порівняльне дослідження підтвердило ефективність і безпеку Метеоксану порівняно з іншими міотропними спазмолітиками при лікуванні абдомінального болю і метеоризму у хворих на СПК. За всіма основними показниками (число респондерів, інтенсивність болю, швидкість полегшення больового синдрому, зменшення метеоризму, поліпшення якості життя) Метеоксан перевищував за ефективністю інші спазмолітики. Крім того, за даними літератури, Ме-

Таблиця 2 — Клінічна ефективність різних спазмолітиків при СПК (через 4 тижні лікування)

Клінічна ефективність	Група 1 (n = 30)	Група 2 (n = 30)	Група 3 (n = 30)
Відповідь на лікування (клінічне поліпшення), n (%)	13 (43,3)	15 (50)	20 (66,7)*
Середня інтенсивність абдомінального болю за ВАШ, бали	4,2 ± 0,6	3,5 ± 0,7	2,1 ± 0,8*
Середня вираженість метеоризму за ВАШ, бали	4,1 ± 1,5	4,2 ± 1,8	2,3 ± 0,7*

Примітка. * — вірогідна різниця ($P < 0,05$) порівняно з іншими групами.

Таблиця 3 — Динаміка основних симптомів за опитувальником GSRS у процесі лікування

Симптоми	До лікування	Після лікування		
		Група 1 (n = 30)	Група 2 (n = 30)	Група 3 (n = 30)
Абдомінальний біль	3,5 ± 0,3	2,7 ± 0,3	2,4 ± 0,2	1,6 ± 0,1*
Діарея	2,4 ± 0,2	1,7 ± 0,2	1,6 ± 0,2	1,2 ± 0,1
Запор	2,3 ± 0,3	2,0 ± 0,2	2,3 ± 0,2	1,9 ± 0,1
Метеоризм	3,5 ± 0,3	3,4 ± 0,3	3,4 ± 0,3	2,2 ± 0,2*
Загальний бал	11,7 ± 1,1	9,8 ± 1,0	9,7 ± 0,9	6,9 ± 0,5*

Примітка. * — вірогідна різниця ($P < 0,05$) порівняно з іншими групами.

Таблиця 4 — Динаміка показників опитувальника MOS SF-36 у процесі лікування

Показники	До лікування	Після лікування		
		Група 1 (n = 30)	Група 2 (n = 30)	Група 3 (n = 30)
PF — фізичне функціонування	64,3 ± 2,2	68,3 ± 2,3	70,9 ± 3,3	72,2 ± 2,5
RP — рольове функціонування	42,3 ± 3,1	57,5 ± 2,9	57,1 ± 3,3	59,6 ± 2,7
BP — інтенсивність болю	43,5 ± 2,9	62,2 ± 2,5	67,2 ± 1,9	65,8 ± 2,6
GH — загальний стан здоров'я	40,7 ± 1,3	62,6 ± 1,8	63,6 ± 1,8	72,9 ± 2,6*
VT — життєва активність	41,4 ± 2,6	59,6 ± 1,3	60,6 ± 2,3	72,2 ± 2,2*
SF — соціальне функціонування	50,4 ± 1,1	59,0 ± 2,5	61,1 ± 2,5	67,1 ± 3,1
RE — емоційне функціонування	41,8 ± 2,3	48,2 ± 3,1	48,5 ± 3,1	51,1 ± 2,6
MH — психічне здоров'я	42,0 ± 2,9	51,6 ± 2,3	53,6 ± 2,3	57,2 ± 3,3
PSC — фізичний компонент здоров'я	48,0 ± 2,5	57,17 ± 3,2	57,17 ± 3,2	69,5 ± 2,8*
MSC — психічний компонент здоров'я	41,5 ± 3,2	60,5 ± 2,6	61,6 ± 2,6	68,7 ± 3,3

Примітка. * — вірогідна різниця ($P < 0,05$) порівняно з іншими групами.

теоксан дає спазмолітичний ефект не тільки на стінку кишечника, але і на гладку мускулатуру жовчовивідної та сечовивідної системи, що є його додатковою перевагою при поєднаній функціональній і біліарній патології, а також супутній сечокам'яній хворобі.

Слід сказати, що в літературі давно і багаторазово обговорювалися особливості, переваги й недоліки застосування різних спазмолітиків при СПК [2, 3, 6, 7, 10, 11]. Якій групі препаратів віддавати перевагу, зрештою, вирішує клініцист з урахуванням конкретної клінічної ситуації. Однак не викликає сумніву те, що при відносно порівнянній клінічній ефективності зазначених груп медикаментів препарати із селективною дією на гладкі м'язи травної системи (мебеверин, отилонію бромід, пінаверію бромід, флороглуцинолу дигідрат), безумовно, кращі, оскільки позбавлені атропіноподібних побічних ефектів (сухість у роті, порушення зору, затримка сечовипускання, рефлекторна гіпотонія кишечника) і системної вазодилатуючої дії, властивої дротаверину і папаверину. Крім того, при СПК пероральний прийом неселективних препаратів у терапевтичних дозах найчастіше є малоефективним, що диктує необхідність збільшення їх дози або парентерального введення. У свою чергу, це може спричинити запаморочення, зниження збудливості міокарда, порушення внутрішньошлуночкової провідності, аж до розвитку атріовентрикулярної блокади [1].

У зв'язку з цим антихолінергічні препарати й неселективні спазмолітики сьогодні у лікуванні СПК застосовуються все рідше, тоді як селективні спазмолітики, як і раніше, популярні й широко використовуються, незважаючи на синтез нових препаратів з іншими механізмами дії (зокрема, препаратів, що модулюють вісцеральну гіперчутливість).

Заради справедливості слід сказати, що і селективні спазмолітики ефективні далеко не в усіх пацієнтів із СПК. Крім того, їх профіль безпеки й переносимості також неоднаковий. Це підтверджують проведені подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження щодо вивчення ефективності різних спазмолітиків, а також метааналіз цих досліджень [6, 10].

Більшість спазмолітиків застосовувалися в клінічних умовах протягом багатьох років, хоча і не вивчалися у суворих великих багатоцентрових дослідженнях. Слід окремо відзначити, що, на відміну від інших країн, у США спазмолітики не популярні, з них там застосовуються лише гіосцин, дицикломін і олія м'яти перцевої [2, 4]. У технічному огляді Американської гастроентерологічної асоціації проаналізовано 12 різних спазмолітичних засобів, досліджених у 22 рандомізованих клінічних випробуваннях, що включили 1983 пацієнтів із СПК (спазмолітики — 1008, плацебо — 1975) [4]. Виявлено значні відмінності між дослідженнями, і загалом якість досліджень була низькою. Проте спазмолітичні засоби продемонстрували поліпшення порівняно з плацебо щодо загального полегшення і болю в животі, хоча останнє не задовольняло сучасним критеріям клінічної значущості.

Проведений кокранівський огляд виявив сприятливий вплив спазмолітичних засобів порівняно з плацебо на полегшення болю в животі й поліпшення загального

стану. Загальна ефективність спазмолітиків становила 61 %, плацебо — 44 %, а відносний ризик збереження симптомів — 0,68 (довірчий інтервал 0,57–0,81) [10].

Отже, на закінчення ще раз підкреслимо, що СПК є одним з найчастіших проявів функціональної гастроінтестинальної патології та одним з найчастіших гастроентерологічних діагнозів. Його первинна діагностика передусім ґрунтується на сукупності симптомів (Римські критерії IV), і лише потім — на проведенні диференціальної діагностики і виключенні подібних захворювань. На жаль, ми поки що не можемо повністю модифікувати перебіг хвороби, і наше лікування спрямоване переважно на зменшення або усунення симптомів з урахуванням переважаючих патофізіологічних механізмів. Оскільки кардинальним симптомом СПК є абдомінальний біль, пов'язаний з кишковою дисмоторикою, на сьогодні спазмолітики залишаються одними з найбільш затребуваних і застосовуваних препаратів для лікування СПК. Будь-який спазмолітик має свої переваги й недоліки, які має враховувати кожен практичний лікар. Проведене нами порівняльне дослідження підтвердило ефективність і клінічні переваги комбінованого препарату Метеоксан перед іншими спазмолітиками, такими як мебеверин і дротаверин.

Висновки

Для підвищення ефективності симптоматичного лікування абдомінального болю і метеоризму при СПК рекомендується застосовувати комбінації препаратів з різними механізмами дії, зокрема комбінований спазмолітик Метеоксан, що дозволяє ефективно зменшувати або повністю усувати такі симптоми СПК, як абдомінальний біль і здуття живота. Його безперечними перевагами є висока ефективність, висока швидкість досягнення полегшення/усунення болю і зменшення метеоризму, безпека і переносимість, порівнянна з плацебо, відсутність системних побічних ефектів, завдяки чому він практично не має протипоказань.

Конфлікт інтересів. С.М. Ткач і А.Е. Дорофєєв читали лекції для ТОВ «Сона-Фармаксім».

Внесок авторів. С.М. Ткач — написання тексту; А.Е. Дорофєєв — написання і редагування; В.Б. Доготар — редагування тексту.

Список літератури

1. Bharucha AE, Ravi K, Zinsmeister AR. Comparison of selective M₃ and nonselective muscarinic receptor antagonists on gastrointestinal transit and bowel habits in humans. *Am J Physiol.* 2010;299:G215-G219.
2. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE et al. An evidence-based systematic review on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2009;104 (suppl 1):S1-S35.
3. Camilleri M, Bueno L, Andersen V, De Ponti F, Choi M, Lembo A. Pharmacologic, pharmacokinetic and pharmacogenomic aspects of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 2016;150:1319-1331.
4. Chang L, Lembo A, Sultan S. American Gastroenterological Association Institute technical review on the pharmacological management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2014;147:1149-1172.

5. Drossman DA. *Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. Gastroenterology.* 2016;150(6):1262-1279.

6. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM et al. *Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. BMJ.* 2008;337:a2313.

7. Ford A, Moayyedi P, Lacy B, Lembo A, Schiller L, Spiegel B, Quigley E. *American College of Gastroenterology Monograph on the Management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation. Am J Gastroenterol.* 2014;109:S2-S26.

8. Hungin AP, Whorwell PJ, Tac J. et al. *The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:643-650.

9. Khalif IL, Quigley EM, Makarchuk PA et al. *Interactions between symptoms and motor and visceral sensory responses of irritable bowel syndrome patients to spasmolytics (antispasmodics). J Gastrointestin Liver Dis.* 2009;18:17-22.

10. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ et al. *Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Aug 10:CD003460.

11. Spiller R, Aziz Q, Creed F et al. *Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. Gut.* 2007;56:1770-1798.

Отримано/Received 20.04.2024

Рецензовано/Revised 27.05.2024

Прийнято до друку/Accepted 30.05.2024 ■

Information about authors

Sergii Tkach, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: tkachsergio@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-1772-9562>

Andrii Dorofeev, MD, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dorofeyevand@gmail.com

V.B. Dogotar, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Conflicts of interests. S.M. Tkach and A.E. Dorofeev gave lectures for the Sona-Pharmexim company.

Authors' contribution. S.M. Tkach — writing the text; A.E. Dorofeev — writing and editing; V.B. Dogotar — editing the text.

S.M. Tkach¹, A.E. Dorofeev², V.B. Dogotar¹

¹ Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Efficacy and safety of various antispasmodics in irritable bowel syndrome

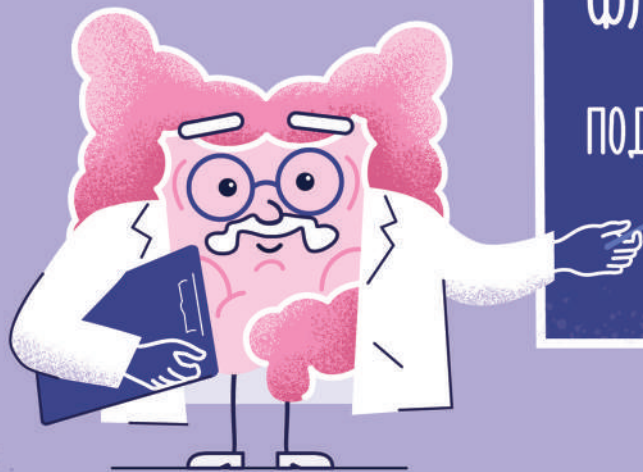
Abstract. Today, antispasmodics of various groups are most often used in the symptomatic treatment of irritable bowel syndrome (IBS). Although this class is pharmacologically diverse, the mechanism of action by which antispasmodics relieve symptoms of IBS (particularly abdominal pain and flatulence) is thought to be through reduction of smooth muscle contractions. In addition, they can also affect the increased visceral sensitivity. An open randomized comparative study was conducted on the effectiveness and tolerability of the combined antispasmodic Meteoxane compared to other antispasmodics in patients with IBS. Ninety participants with IBS aged from 23 to 60 (average of 38 ± 16) years were examined, 57 women and 33 men. In all patients with IBS, structural gut pathology was excluded during colonoscopy, and the diagnosis of IBS was made in accordance with the Rome IV criteria. Depending on the treatment, all patients were randomized into 3 groups, 30 patients in each. Mebeverine (200 mg 2 times a day) was used in group 1, drotaverine (40 mg 3 times a day) in group 2, and Meteoxane (1 capsule 3 times a day) in group 3. The effectiveness of

IBS treatment in each group was assessed 4 weeks after the start of treatment by the number of responders, reduction in pain intensity and flatulence on a 10-point visual analog scale. According to the obtained data, 13 out of 30 patients (43.3 %) responded positively to mebeverine treatment after 4 weeks, 15 out of 30 patients (50 %) to drotaverine treatment, and 20 out of 30 patients to Meteoxane treatment (66.7 %), which was significantly higher ($P < 0.05$) than in other groups. After treatment with Meteoxane, such indicators of the quality of life as the general state of health, life and physical activity were significantly higher than in patients of other groups. There were no significant adverse side effects during treatment with Meteoxane. Thus, an open comparative study confirmed the effectiveness and safety of Meteoxane in patients with IBS, which in all main indicators (number of responders, pain intensity, reduced flatulence, improved quality of life) exceeded the effectiveness of other antispasmodics.

Keywords: irritable bowel syndrome; antispasmodics; phloroglucinol

МЕТЕОКСАН

ФЛОРОГЛЮЦИНОЛУ ДИГІДРАТУ 80 МГ, СИМЕТИКОНУ 125 МГ



ФЛОРОГЛЮЦИНОЛ + СИМЕТИКОН =
ПОДВІЙНА СИЛА ДЛЯ ШВИДКОГО УСУНЕННЯ
СПАЗМУ, БОЛЮ ТА ЗДУТТЯ¹

НАДІЙНЕ РІШЕННЯ ДЛЯ СПОКОЮ КИШЕЧНИКА¹



ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ²

Склад. Діючі речовини: 1 капсула містить флороглюцинолу дигідрату 80 мг, симетикону 125 мг.

Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування функціональних розладів шлунково-кишкового тракту. Код АТХ А03А Х.

Показання. Для додаткового лікування функціональних кишкових симптомів, зокрема метеоризму та діареї.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючих речовин або будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Супутнє застосування опіоїдних анальгетиків. Перший триместр вагітності та період годування груддю. Кишкова непрохідність, обструктивні стани шлунково-кишкового тракту.

Спосіб застосування та дози. Лікарський засіб застосовувати перорально, запиваючи невеликою кількістю води. Приймати по 2 капсули 3 рази на добу до їди або при болях.

Максимальна добова доза становить 6 капсул, що відповідає 480 мг флороглюцинолу дигідрату та 750 мг симетикону.

Побічні реакції. З боку імунної системи. Частота невідома: анафілактичний шок. З боку шкіри та підшкірної тканини. Частота невідома: реакції гіперчутливості, такі як шкірні висипи, кропив'янка, свербіж, набряк Квінке, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, бронхоспазм. Відпускається без рецепта.

Виробник. Альфасігма С.п.А. Місцезнаходження виробника. Віа Енріко Фермі, 1, Аланно, 65020, Італія.

Рестраційне посвідчення: № UA/11345/01/01, наказ № 683 від 11.04.2023.

1. Sang Heon Lee, Sam Ryong Jee. Effect of antispasmodic agents for the treatment of irritable bowel syndrome. J Korean Med Assoc 2018 July; 61(7):428-434.

2. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Метеоксан. Інформація подана в скороченому вигляді.

Офіційний дистриб'ютор в Україні ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ»

📍 м. Київ, вул. М. Грінченка, 2/1

☎️ +38(044) 359-01-09

✉️ office@sona-pharmexim.com

🌐 www.sona-pharmexim.com.ua



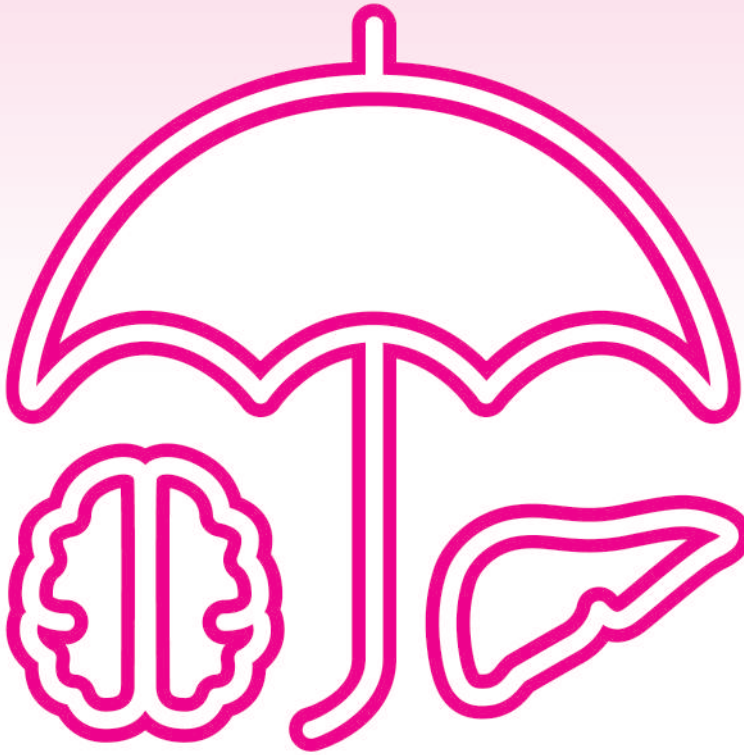
Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначено виключно для фахівців охорони здоров'я.

У випадку виникнення побічної реакції чи у випадку відсутності ефекту на лікарський засіб, будь ласка, надішліть повідомлення у Державний експертний центр України за посиланням: <http://aisf.dsc.gov.ua>. Скарги на якість лікарського засобу, а також інформацію з безпеки лікарського засобу просимо повідомити ТОВ «Сона-фармаксім» телефоном: +38 (044) 359-01-09 або електронною поштою: office@sona-pharmexim.com

Гепта-Мерц

L-орнітин-L-аспарат

ОЧІКУВАНЕ ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ ТА ЗАХИСТ МОЗКУ^{1,4}



- Відновлює синтетичну та детоксикаційну функції печінки²⁻⁴
- Зменшує показники цитолізу печінки вже протягом п'яти днів^{1,5}
- Зменшує ступінь енцефалопатії²
- Оригінальний німецький⁶ L-орнітин-L-аспарат



1. Ermolova T. et al., 2009. 2. Korsunskaya I.M. et al., 2008. 3. De Bandt J.P., Cynober L.A., 1998; Zingerenko V.B., 2007; Butrov A.V., Borisov A.Yu., 2008. 4. Мається на увазі зниження печінкових показників протягом першого тижня застосування згідно з: Бурков С.Г. і співавт., 2010; Зингеренко В.Б., 2007; Бутров А.В., Борисов А.Ю., 2008. 5. УДК 616.43:616-008.9:616.39. Жарінова В.Ю., Ігрунова К.М., Бодрецька Л.А., Чижова В.П., Самоць І.А., Бутинець Ж.С., Галецький А.Ю., Бенковська Н.М., Табакович-Ващеба В.А. ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАНМ України», м. Київ. Застосування оригінального L-орнітину-L-аспарату у хворих з комплексною кардіоваскулярною патологією та цукровим діабетом 2-го типу. 6. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Bonn, 18. Dezember 2018 1.01-04226552; The Federal Institute for Drugs and Medical Devices herewith confirms that the medical product: Hepa-Mercz Infusionslösungs-Konzentrat Approval no.: 6718536.00.01; the register no.: H1388.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Гепта-Мерц. Склад. Ампл: 10 мл концентрату містять L-орнітину-L-аспарату 5 г; **саше:** 1 пакет містить L-орнітину-L-аспарату 3,00 г. Фармакотерапевтична група. Гепатотропні препарати. Код АТС А 05ВА 06. **Показання для застосування. Ампл:** симптоматичне лікування латентної та вираженої печінкової енцефалопатії; лікування супутніх захворювань і ускладнень, спричинених порушенням детоксикаційної функції печінки (наприклад, при цирозі печінки), із симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії. **Спосіб застосування та дози. Ампл:** застосовувати внутрішньовенно. Зазвичай доза становить до 4 ампул (40 мл) на добу. У разі прекоми або коми вводити до 8 ампул (80 мл) протягом 24 годин, залежно від тяжкості стану. Інфузійний концентрат Гепта-Мерц можна змішувати зі звичайними інфузійними розчинами. Вміст ампул слід змішувати з розчином для інфузії лише безпосередньо перед застосуванням. Перед введенням вміст ампул додати до 500 мл інфузійного розчину, але не слід розчиняти більше 6 ампул у 500 мл інфузійного розчину. Максимальна швидкість введення L-орнітину-L-аспарату становить 5 г/год (що відповідає вмісту 1 ампули). Курс лікування визначає лікар залежно від клінічного стану хворого. **Саше:** вміст 1–2 пакетики

розчинити у достатній кількості рідини (склянки води, чаю або соку). Розчин приймати всередину, 2–3 рази на день. Тривалість курсу визначається динамікою концентрації аміаку у крові та станом хворого. Курс лікування можна повторювати кожні 2–3 місяці. Немає клінічних даних щодо застосування Гепта-Мерц гранулят у дітей. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. L-орнітин-L-аспарат діє на два основні шляхи детоксикації амонію — синтез сечовини та синтез глутаміну — завдяки амінокислотам орнітину та аспартату. Синтез сечовини здійснюється в навіоловенозних гепатоцитах, в яких орнітин є активатором двох ферментів: орнітину карбоаміотрансферази та карбоаміофосфатсинтетази, а також як субстрат для синтезу сечовини. Синтез глутаміну відбувається у навіоловенозних гепатоцитах. При патологічних станах аспартат та дикарбоксилати містяться у навіоловенозних клітинах печінки, де відіграють роль субстрату або стимулятора активації синтезу глутаміну, рівень якого при цирозі печінки зменшується на 20 % порівняно з нормальним. Це призводить до збільшення зв'язування аміаку у формі глутаміну. Глутамін фізіологічно та патологічно не тільки нетоксична форма для виведення аміаку, але ще й важливий активатор синтезу сечовини (міжклітинний обмін глутаміну). За фізіологічних умов орнітин та аспартат

не пригнічують синтез сечовини. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що посилення глутамінового синтезу є механізмом, що знижує вміст аміаку. В деяких клінічних дослідженнях спостерігалось покращення співвідношення розгалужених амінокислот до ароматичних. **Побічна дія.** При дотриманні рекомендованих доз Гепта-Мерц звичайно добре переноситься. Можливі алергічні реакції до компонентів препарату, нудота, блювання. **Протипоказання.** Надчутливість до L-орнітину-L-аспарату чи будь-якого компонента препарату. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (рівень креатиніну в сироватці вище 3 мг/100 мл). **Категорія відпуску.** Ампл.: за рецептом; саше: без рецепта. Р.Л. МОЗ України: UA/0039/02/01. **Виробник:** Мерц Фарма ГмБХ і Ко. KGaA / Merz Pharma GmbH & Co. KGaA. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «АСІНО Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на конференціях та симпозиумах.**

UA-HEME-IMI-092021-003

