



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

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY



*Збірнику
«Гастроентерологія»*

Том 58,
№ 4,
2024



www.mif-ua.com

www.gastro.org.ua

Том 58, № 4, 2024

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВІДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Гастроентерологія Gastroenterology

Gastroenterologia

Збірник наукових статей

Заснований у 1969 році

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 58, № 4, 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, № 4, 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

Зовнішні рецензенти:

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

Видання рекомендоване до друку та до поширення через мережу
Інтернет вченою радою ДУ «Інститут гастроентерології
НАМН України», протокол № 8 від 29.10.2024 р.

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

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

Українською та англійською мовами

Формат: 60 × 84/8. Ум. друк. арк. 13,95.
Тираж 3 000 прим. Зам. 2024-gastro-94.

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор —
Степанов Юрій Миронович,

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

Редакційна колегія:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Відповідальний секретар:

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

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

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

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Gastroenterologia

Collection of Scientific Articles

Volume 58, № 4, 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

External reviewers:

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

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», Protocol No 8 dated 29.10.2024.

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

Registration certificate KB № 20330-101301П.
Issued by State Registration Service of Ukraine 22.08.2013

In Ukrainian and English

Folio 60×84/8. Printer's sheet 13,95.
Circulation 3000 copies. Order 2024-gastro-94.

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Yuriy Stepanov,

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

Editorial board:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Executive secretary:

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

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

© SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», 2024
© Zaslavsky O.Yu., 2024

ГАСТРОТЕК®



мізопростол

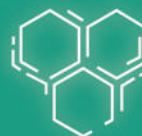
ЗАХИЩАЄ І ВІДНОВЛЮЄ

Гастротек – шлях до
відновлення фізіологічного
захисту слизової при
виразковій хворобі

Препарат вибору при
лікуванні та профілактиці
НПЗП-індукованих гастро-
та ентеропатій¹



аналог природного
простагландину E1



відновлює фізіологічні
захисні властивості та
цілісність слизової



працює в шлунку,
12-палій кишці
та тонкому кишечнику



захищає від
руйнівного впливу
НПЗП на слизову²



1. Taha AS, McCloskey C, McSkimming P, McConnachie A. Misoпростол for small bowel ulcers in patients with obscure bleeding taking aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs (MASTERS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jul;3(7):469-476.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гастротек®.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ГАСТРОТЕК®

Склад: діюча речовина: misoprostol; 1 таблетка містить мізопростолу 0,2 мг у вигляді мізопростолу дисперсії (1100 в гіпромелозі); допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, рицинова олія гідрогенізована, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Простагландини. Мізопростол. Код АТХ А02В В01. **Показання.** Лікування виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, зокрема спричиненої застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у пацієнтів з артритом, які перебувають у групі ризику, але продовжують терапію НПЗЗ. Профілактика виразок, спричинених застосуванням НПЗЗ. **Спосіб застосування та дози.** Лікування виразки дванадцятипалої кишки, виразкової хвороби шлунка та пептичної виразки, спричиненої НПЗЗ: 800 мг щодня у двох або чотирьох розподілених дозах, що приймаються зі сніданком та/або кожним основним вживанням їжі перед сном. Лікування слід починати щонайменше з 4 тижнів, навіть якщо симптоматичне поліпшення буде досягнуто раніше. У більшості пацієнтів виразки загоюються протягом 4 тижнів, але за необхідності лікування може тривати до 8 тижнів. Якщо виразка рецидивує, може бути призначений додатковий курс лікування. Профілактика пептичної виразки, викликової НПЗЗ: 200 мг 2 рази на добу, 3 рази на добу або 4 рази на добу. Дозування має бути підібране індивідуально для кожного пацієнта та відповідно клінічному стану. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-яких інших компонентів лікарського засобу; відома алергія на простагландини. Застосування жінкам репродуктивного віку, які не використовують ефективні засоби контрацепції. Період вагітності або застосування жінкам, у яких не виключена вагітність, або жінкам, які планують вагітність, у зв'язку з тим, що мізопростол підвищує тонус та скорочення матки, що може призвести до припинення вагітності та часткового або повного аборту. Застосування мізопростолу у період вагітності пов'язують із дефектами плода. **Особливості застосування.** Мізопростол слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі станами, які можуть супроводжуватись діареєю, наприклад при запальних захворюваннях кишечника. Щоб мінімізувати ризик діареї, потрібно приймати мізопростол під час вживання їжі, а також уникати антацидів, що містять магній. Мізопростол слід з обережністю застосовувати пацієнтам із незначним рівнем дегідратації. Стан таких пацієнтів необхідно ретельно контролювати. Досвід застосування мізопростолу у дозах, ефективних для сприяння загоєнню виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, свідчить, що препарат не спричиняє артеріальну гіпотензію. Однак мізопростол слід з обережністю застосовувати при наявності хворобливих станів, оскільки гіпотензія може спричинити серйозні ускладнення, наприклад цереброваскулярні захворювання, захворювання коронарних артерій або тяжкі периферичні судинні захворювання, включаючи артеріальну гіпертензію. Важлива інформація про допоміжні речовини. Лікарський засіб містить олію рицинову гідрогенізовану, що може спричинити розлади шлунка та діарею. Тому пацієнтам із запальними захворюваннями кишечника слід застосовувати препарат з особливою обережністю. Лікарський засіб містить 14,4 мг/дозу натрію. Слід бути обережними при застосуванні пацієнтам, які дотримуються натрій-контрольованої дієти. Застосування у період вагітності або годування груддю. Розпочинати лікування не можна, поки вагітність не спростована. Слід проконсультувати жінку щодо важливості адекватної контрацепції під час лікування. Якщо є підозра на вагітність, лікування потрібно негайно припинити. Мізопростол швидко метаболізується у мізопростолову кислоту, що є біологічно активною речовиною і потрапляє у грудне молоко. Оскільки мізопростолова кислота може спричинити небажані ефекти, такі як діарея у грудних дітей, лікарський засіб не слід застосовувати у період годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Оскільки мізопростол може спричиняти запаморочення, пацієнтам рекомендується утримуватися від керування автотранспортом або роботи з механізмами. **Побічні реакції.** Всі побічні реакції наведено за системою органів та частотою: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 – < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100), рідко (≥ 1/10000 – < 1/1000), дуже рідко (< 1/10 000), частота невідома (не можуть бути оцінені за наявними даними). З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часто – діарея³; часто – абдомінальний біль⁴; запор, диспепсія, метеоризм, нудота, блювання. З боку нервової системи: часто – запаморочення, головний біль. З боку імунної системи: частота невідома – анафілактичні реакції. З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже часто – висипання. Повний перелік побічних реакцій наведено у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу <http://www.drif.com.ua/> **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері; по 2 блистери в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor's Page

Звернення головного редактора 9

Appeal of editor-in-chief 9

Оригінальні дослідження

Original Researches

Патологія верхніх відділів
травного каналуPathology of Upper
Gastrointestinal Tract

Мосійчук Л.М., Шевцова О.М.,
Татарчук О.М., Петішко О.П.
Характеристика метаболічного синдрому
у військовослужбовців з ерозивним езофагітом
в умовах воєнного часу 10

L.M. Mosiychuk, O.M. Shevtsova,
O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko
Characteristics of metabolic syndrome
in the servicemen with erosive esophagitis
in wartime conditions 10

Палій І.Г., Заїка С.В., Ксенчин О.О., Чернова І.В.
Вплив прийому дієтичної добавки, що містить
Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus,
на клінічні прояви функціональної диспепсії
та якість життя пацієнтів 16

I.G. Paliy, S.V. Zaika, O.O. Ksenchyn, I.V. Chernova
Effect of taking a dietary supplement containing
Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus
on clinical manifestations of functional
dyspepsia and patients' quality of life 16

Степанов Ю.М., Васильєва І.О., Косинська С.В.
Лікування НПЗП-асоційованої патології
гастроудоденальної зони:
клінічні випадки, вибір терапії, ефективність 22

Yu.M. Stepanov, I.O. Vasilyeva, S.V. Kosynska
Treatment of NSAID-associated pathology
of the gastroduodenal zone:
clinical cases, choice of therapy, effectiveness 22

Патологія підшлункової залози

Pancreatic Pathology

Велигоцький М.М., Арутюнов С.Е.,
Яковцова І.І., Івахно І.В., Велигоцький О.М.
Можливість методів неінвазивної
візуалізації в оцінці змін паренхіми
підшлункової залози при пухлинах
панкреатодуоденальної зони 27

M.M. Veligotsky, S.E. Arutyunov,
I.I. Yakovtsova, I.V. Ivakhno, O.M. Veligotskiy
Reliability of non-invasive imaging methods
in the evaluation of pancreatic
parenchyma changes in tumors
of the pancreaticoduodenal zone 27

Патологія кишечника

Bowel Pathology

Стойкевич М.В., Татарчук О.М., Тарасова Т.С.
Діагностичне значення інтерлейкінів 23 та 17
в оцінці тяжкості виразкового коліту 34

M.V. Stoikevych, O.M. Tatarchuk, T.S. Tarasova
Diagnostic value of interleukins 23 and 17
in the assessment of ulcerative colitis severity 34

Farah Tareq Yaseen, Rakad M.Kh. Al-Jumaily
Оцінка глобального метилювання ДНК,
рівнів гомоцистеїну та вітаміну B₁₂
у пацієнтів із целиацією 39

Farah Tareq Yaseen, Rakad M.Kh. Al-Jumaily
Evaluation of global DNA methylation,
homocysteine and vitamin B₁₂ levels
among patients with celiac disease 39

Патологія печінки
і жовчовивідної системиPathology of Liver
and Biliary Excretion System

Зюзь Н.Ю., Богомаз В.М.
Ретроспективне дослідження частоти
діагностування дифузних змін
паренхіми печінки за результатами
радіологічних досліджень 45

N.Yu. Ziuz, V.M. Bogomaz
Retrospective study of the frequency
of diagnosing diffuse changes
in the liver parenchyma according
to the results of radiological studies 45

КОМПЛЕКСНІ ГОМЕОПАТИЧНІ ПРЕПАРАТИ



- У комплексному лікуванні гострих і хронічних захворювань будь-якого походження та локалізації;
- під час реконвалесценції після інфекційних захворювань;
- при фізичному та психічному виснаженні;
- порушенні засвоєння вітамінів.



- Для стимуляції захисних механізмів від впливу токсинів, відновлення заблокованих ферментних систем та при порушенні їх функціонування;
- дегенеративні захворювання (клітинні фази).



- В складі комплексної терапії гострих вірусних інфекцій, хронічних інфекційних і запальних захворювань;
- підтримуюча терапія при дегенеративно-дистрофічних захворюваннях.

Інформація про лікарські засоби призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. З повною інформацією про лікарські засоби, в тому числі повним переліком можливих побічних реакцій, можна ознайомитися в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

Убіхінон композитум, 2,2 мл розчин для ін'єкцій, Р.П. МОЗ України № UA/0018/01/01 від 21.03.2018 р. Склад: діючі речовини: 2,2 мл розчину містять: Acidum acetylsalicylicum D10 - 22 мг, Acidum alpha-ironicum D8 - 22 мг, Acidum ascorbicum D6 - 22 мг, Acidum sarcosolacticum D6 - 22 мг, Adenosinum triphosphoricum D10 - 22 мг, Anthrachinonum D10 - 22 мг, Coenzym A D10 - 22 мг, Colchicum autumnale D4 - 22 мг, Galium aparine D6 - 22 мг, Histaminum D10 - 22 мг, Hydrastis canadensis D4 - 22 мг, Hydrochinonum D8 - 22 мг, Magnesium gluconicum D10 - 22 мг, Manganum phosphoricum D8 - 22 мг, Naddicum D10 - 22 мг, Naphthochinonum D10 - 22 мг, Natrium diethyloxalacetikum D8 - 22 мг, Natrium riboflavinum phosphoricum D6 - 22 мг, Nicotinamidum D6 - 22 мг, p-Benzochinonum D10 - 22 мг, Podophyllum peltatum D4 - 22 мг, Pyridoxinum hydrochloricum D6 - 22 мг, Sulfur D8 - 22 мг, Thiaminum hydrochloricum D6 - 22 мг, Trichinoylum D10 - 22 мг, Ubidecarenonum D10 - 22 мг, Vaccinium myrtillus D4 - 22 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції. Можуть виникати реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції з боку шкіри.

Коензим композитум, 2,2 мл розчин для ін'єкцій, Р.П. МОЗ України № UA/6999/01/01 від 09.08.2017 р. Склад: діючі речовини: 2,2 мл розчину містять: Acidum alpha-ketoglutaricum D8 - 22 мг, Acidum ascorbicum D6 - 22 мг, Acidum cis-aconiticum D8 - 22 мг, Acidum citricum D8 - 22 мг, Acidum fumaricum D8 - 22 мг, Acidum malicum D8 - 22 мг, Acidum succinicum D8 - 22 мг, Acidum thiocticum D6 - 22 мг, Adenosinum triphosphoricum D10 - 22 мг, Barium oxalsuccinicum D10 - 22 мг, Beta vulgaris rubra D4 - 22 мг, Cerium oxalicum D8 - 22 мг, Coenzym A D8 - 22 мг, Cysteinum D6 - 22 мг, Hepar sulfuris D10 - 22 мг, Magnesium ototicum dhydricum D6 - 22 мг, Manganum phosphoricum D6 - 22 мг, Naddicum D8 - 22 мг, Natrium diethyloxalacetikum D6 - 22 мг, Natrium ruvicum D8 - 22 мг, Natrium riboflavinum phosphoricum D6 - 22 мг, Nicotinamidum D6 - 22 мг, Pulsatilla pratensis D6 - 22 мг, Pyridoxinum hydrochloricum D6 - 22 мг, Sulfur D10 - 22 мг, Thiaminum hydrochloricum D6 - 22 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції. В поодиноких випадках можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання.

Глюксаль композитум, 2,2 мл розчин для ін'єкцій, Р.П. МОЗ України № UA/7275/01/01 від 17.01.2018 р. Склад: Glyoxal D10 - 22 мг, Methylglyoxal D10 - 22 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій. Побічні реакції. Реакції гіперчутливості; реакції у місці введення.

Гастроентерологічні захворювання у дітей

Дибба М.Б., Березенко В.С. Фенотипи первинного склерозуючого холангіту в дітей	51
Степанов Ю.М., Завгородня Н.Ю., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Петішко О.П. Сироваткові біомаркери в діагностиці фіброзу печінки в дітей із метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки	60

Gastrointestinal Diseases in Children

M.B. Dyba, V.S. Berezenko Phenotypes of primary sclerosing cholangitis in children	51
Yu.M. Stepanov, N.Yu. Zavorodnia, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko Serum biomarkers in the metabolic dysfunction-associated steatotic liver fibrosis diagnosis in children	60

Огляди та лекції

Чистик Т. Диференційна діагностика та можливості індивідуалізованої біорегуляційної корекції при синдромі функціональної недостатності підшлункової залози	67
Ткач С.М., Харченко Н.В., Дорофєєв А.Е., Гуркало Ю.З., Рижий Л.М. Сучасні уявлення про хронічні гастрити та гастропатії: новий міжнародний консенсус RE.GA.IN	70
Чистик Т. Кишковий дисбіоз та запальні захворювання кишечника як незалежний фактор ризику метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки	81
Губська О.Ю. Хронічний абдомінальний біль. Робота на стику гастроентерології та психіатрії	85
Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Посттрансляційні модифікації гістонів, що пов'язані з розвитком метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. Частина 2. Метилування гістонів	91
Степанов Ю.М., Пролом Н.В., Тарабаров С.О. Новітні діагностичні методи досліджень стравоходу та шлунка. Високороздільна манометрія уже в Україні	106

Reviews and Lectures

T. Chistyuk Differential diagnosis and possibilities of individualized bioregulatory correction in pancreatic insufficiency syndrome	67
S.M. Tkach, N.V. Kharchenko, A.E. Dorofiev, Yu.Z. Hurkalo, L.M. Ryzhiy Current concepts of chronic gastritis and gastropathies: new international consensus RE.GA.IN	70
T. Chistyuk Intestinal dysbiosis and inflammatory bowel disease as an independent risk factor for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease	81
O.Yu. Gubska Chronic abdominal pain. A multidisciplinary approach in gastroenterology and psychiatry	85
O.E. Abaturov, A.O. Nikulina Post-translational histone modifications associated with the development of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. Part 2. Histone methylation	91
Yu.M. Stepanov, N.V. Prolom, S.O. Tarabarov The latest diagnostic methods for esophageal and gastric examinations. High-resolution manometry is now available in Ukraine	106

Історія медицини

Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В. Загадка Тараса Білозерського, доктора і фабриканта	114
---	-----

History of Medicine

M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov The mystery of Taras Bilozerskyi, doctor and manufacturer	114
---	-----

Пам'яті вченого

С.М. Ткач — вчений, наставник і друг	120
--	-----

In Memoriam of the Scientist

S.M. Tkach — scientist, mentor and friend	120
---	-----

ПЕНТАСА

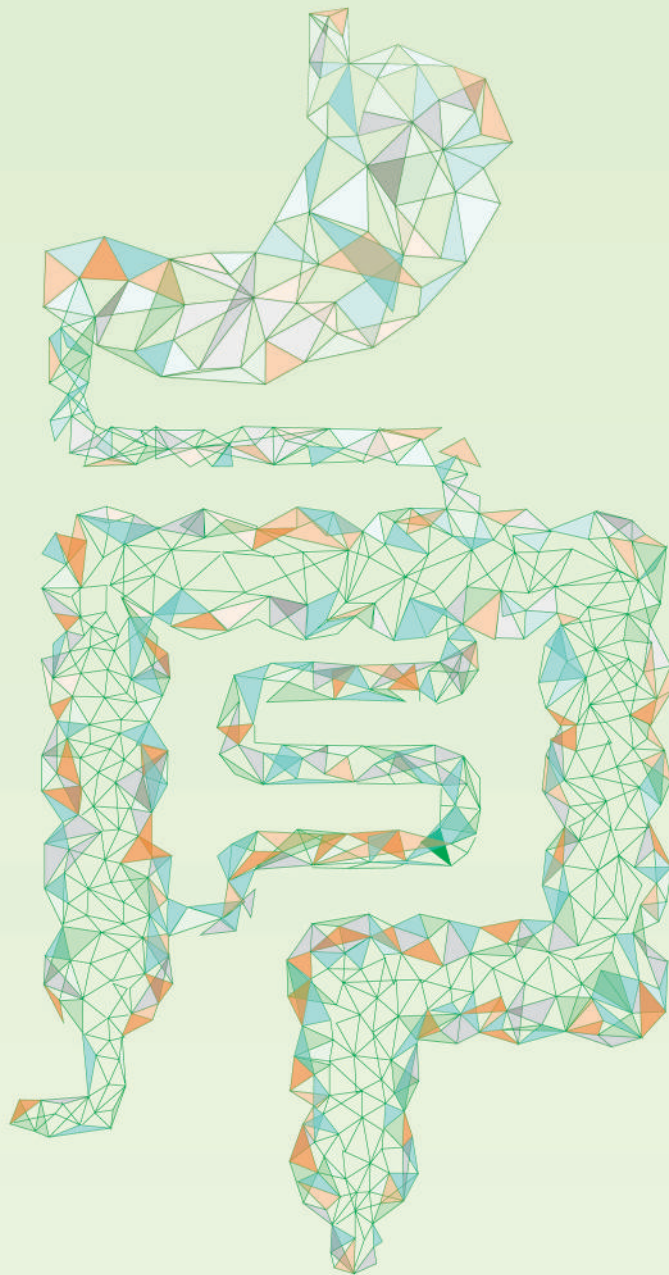
месалазин

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).

Противопозання. 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 антидоту немає, лікування має бути симптоматичним та підтримувальним. Особливості застосування. Більшість пацієнтів з непереносимістю або гіперчутливістю до сульфасалазину можуть застосовувати препарат без ризику виникнення подібних реакцій. Проте слід з обережністю застосовувати лікарський засіб пацієнтам з алергією на сульфасалазин (ризик алергії до саліцилатів). У разі гострих симптомів непереносимості: 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, симпозіумах 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

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.4.2024.632>

Шановні колеги!

У 2024 році збірник «Гастроентерологія» відзначає своє 55-річчя, що є важливою віхою в історії української медичної науки. Усі роки свого існування збірник утримує статус одного з найавторитетніших наукових видань у галузі медицини в Україні. Завдяки високій якості публікацій та актуальності поданих матеріалів, що відповідають міжнародним стандартам досліджень, наше видання зарекомендувало себе як поважний науковий ресурс, який посів чільне місце серед фахової медичної літератури країни. Наш збірник є унікальною платформою для висвітлення різних аспектів гастроентерології, зокрема фундаментальних теоретичних, новітніх діагностичних та інноваційних фармакотерапевтичних, що забезпечує комплексний та міждисциплінарний підхід до розгляду наукових проблем.

Одним із важливих досягнень останнього часу стало включення збірника «Гастроентерологія» до міжнародної наукометричної бази Scopus. Цей здобуток є свідченням високої якості публікацій нашого видання та визнання нашої роботи міжнародною науковою спільнотою, що відкриває нові перспективи для розвитку, сприяє посиленню міжнародної співпраці, обміну досвідом та поширенню інноваційних підходів до лікування та діагностики серед вітчизняних авторів і читачів з різних країн світу.

Висловлюю щиро вдячність авторам за вагомість їх наукових внесків та оригінальність робіт, рецензентам — за високу професійність в оцінюванні матеріалів та максимально доброзичливе сприяння творчому розвитку й науковому росту авторів, редакційній колегії — за відданість стан-



дартам якості, а також колективу видавництва та пану Заславському за всебічну й постійну підтримку нашого наукового видання. Саме завдяки спільним зусиллям збірник «Гастроентерологія» продовжує бути цінним джерелом знань та надійним спеціалізованим ресурсом для науковців і практикуючих лікарів України та світу.

**З повагою, головний редактор
Ю.М. Степанов ■**

УДК 616.3+616-008

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.4.2024.633>

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

Характеристика метаболічного синдрому у військовослужбовців з ерозивним езофагітом в умовах воєнного часу

Резюме. Актуальність. Серед добре відомих факторів, що сприяють зростанню поширеності ерозивного езофагіту, провідне місце займає збільшення кількості осіб із ожирінням та інсулінорезистентністю. Особливого сенсу набуває оцінка метаболічного синдрому у військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом в умовах військового часу, від чого залежить ефективність їх професійної діяльності. **Мета:** оцінити склад тіла та інсулінорезистентність у військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом з урахуванням рівня стрес-індексу, виснаженості та адаптаційних можливостей організму. **Матеріали та методи.** У дослідження включені 24 чоловіки віком від 33 до 57 років, середній показник становив $(42,7 \pm 2,1)$ року. У всіх військових оцінювались наявність порушення адаптації, підвищеного серцево-судинного ризику, тривоги та виснаженості за допомогою методу кардіоритмографії, заснованому на аналізі варіабельності серцевого ритму (кардіограф CONTECT 8000GW). Оцінку складу тіла проводили, використовуючи ваги-аналізатори TANITA MC-780MA (Японія), механізм роботи яких ґрунтується на методиці біоімпедансного аналізу з комп'ютерним опрацюванням. Інсулінорезистентність оцінювали за допомогою індексу HOMA-IR, для розрахунку якого визначали рівень інсуліну імуноферментними тест-системами фірми «Хема» (Україна) на імуноферментному аналізаторі Stat Fax 303 Plus (США). **Результати.** За даними PRECISE-діагностики, у половини військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом діагностований вегетативний дисбаланс, що проявлялося підвищенням рівня стрес-індексу в 37,5 % випадків, зривом або порушенням адаптації в 25,0 % випадків та виснаженістю організму в 54,2 % випадків. Індекс HOMA-IR був вищим в 1,5 раза ($p = 0,006$) порівняно зі значенням у контрольній групі. У 37,5 % військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом виявлені ознаки метаболічного синдрому. При проведенні кореляційного аналізу визначені кореляційні зв'язки показників варіабельності серцевого ритму з показниками складу тіла (індекс маси тіла, жирова маса та кількість вісцерального жиру). Крім того, підвищення інсулінорезистентності асоціюється зі збільшенням стрес-індексу та серцево-судинним ризиком, а також зниженням адаптаційних можливостей та виснаженістю організму. **Висновки.** Встановлені кореляційні взаємозв'язки між показниками оцінки варіабельності серцевого ритму, інсулінорезистентністю та показниками складу тіла дозволять розробити персоналізований підхід до тактики ведення військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом. **Ключові слова:** військовослужбовці ЗСУ; ерозивний езофагіт; метаболічні розлади; стрес-індекс; виснаженість; адаптаційні можливості організму

Вступ

В умовах воєнного часу кожна людина в Україні відчуває стрес і тривогу за власне життя, а також долю рідних і близьких. При цьому реакція на стресову ситуацію може бути різною, але більшість відчуває внутрішню напругу, страх і виснаження. Все це сприяє погіршенню психічного здоров'я [1], що, у свою чергу,

призводить до зниження фізичного здоров'я. У своїй роботі М.С. Artemieva зі співавт. дійшли висновку, що пацієнти з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою і дисфункцією щитоподібної залози повинні прохити обстеження не тільки у лікаря загальної практики, гастроентеролога, ендокринолога, кардіолога, а й у психотерапевта через виражені соматогенні психічні

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

Для кореспонденції: Мосійчук Лідія Миколаївна, доктор медичних наук, завідувач відділу захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: gastrodnepr@i.ua, lidiya.gastro@gmail.com; тел.: +380 (50) 575-17-92
For correspondence: Lidia Mosiychuk, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Gastrointestinal Diseases, Diet and Nutrition, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: gastrodnepr@i.ua, lidiya.gastro@gmail.com; phone: +380 (50) 575-17-92

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

розлади [2]. Проте ці висновки стосуються не лише ерозивно-виразкової патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. В огляді 2019 року були зроблені висновки, що пацієнтам із хронічними неінфекційними захворюваннями печінки властиві знижений настрій, хронічна втома, низький рівень соціальної адаптації, підвищена тривожність і знижена працездатність [3]. У роботі С.Н. Вадзюк та В.В. Сас проведено тестування 637 військовослужбовців, які повернулися із зони бойових дій, і встановлено, що порушення стресостійкості асоціювалося з частотою та вираженістю тривоги й депресії у військовослужбовців через 3 місяці після повернення з місць бойових дій [4].

Для військових та внутрішньо переміщених осіб характерне не тільки погіршення психічного здоров'я, але й прогресування хронічних гастроентерологічних захворювань. Так, за результатами езофагогастроуденоскопії виявлено статистично значуще вищу частоту множинних ерозивних уражень слизової оболонки шлунка в учасників бойових дій — 26 проти 14 % випадків серед пацієнтів, які не брали участі у бойових діях ($p < 0,05$) [5].

З 2018 року в Україні було впроваджено PRECISE-діагностику, за допомогою якої проводиться аналіз показників варіабельності серцевого ритму, що є підґрунтям для оцінки стану вегетативної нервової системи, рівня стресу та адаптаційних можливостей організму [6].

Однією з найважливіших проблем внутрішньої та сімейної медицини на сьогодні залишається метаболічний синдром, складовими якого є центральне ожиріння, інсулінорезистентність, підвищення артеріального тиску, дисліпідемія, гіперглікемія [7]. Г.Д. Фадеєнко зі співавт. встановили, що у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, які зазнали впливу негативних наслідків воєнних дій, виявлено статистично значуще підвищення рівня глюкози натще та маркерів інсулінорезистентності, що, ймовірно, пов'язано з негативною дією стресових факторів воєнного часу [8].

Проведені дослідження вказують на те, що поширеність ерозивного езофагіту була значно вищою у пацієнтів з метаболічним синдромом, ніж у хворих без нього. Так, у японських чоловіків з вісцеральним типом жиру частіше виявляють дисліпідемію та ерозивний езофагіт, ніж у тих, що мають підшкірний тип жиру. Тобто вісцеральний тип жиру є одним з найбільш значущих прогностичних ознак підвищеної поширеності ерозивного езофагіту у японських чоловіків з метаболічним синдромом [9]. За результатами систематичного огляду були зроблені висновки, що метаболічний синдром може збільшити ризик виникнення гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби [10].

Особливого сенсу набуває оцінка метаболічного синдрому у військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом в умовах військового часу, від чого залежить ефективність їх професійної діяльності.

Мета дослідження: оцінити склад тіла та інсулінорезистентність у військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом з урахуванням рівня стрес-індексу, виснаженості та адаптаційних можливостей організму.

Матеріали та методи

У відділенні захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування обстежено 24 військовослужбовці ЗСУ з ерозивним езофагітом — чоловіки віком від 33 до 57 років, середній показник становив $(42,7 \pm 2,1)$ року. Дослідження було схвалено комісією з питань медичної та біологічної етики ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

У всіх військових оцінювалася наявність порушення адаптації, підвищеного серцево-судинного ризику, тривоги та виснаженості за допомогою методу кардіоритмографії, заснованого на аналізі варіабельності серцевого ритму [11]. PRECISE-діагностика проводилася на кардіографі CONTECT 8000GW з блютуз-з'єднанням і програмним забезпеченням.

Оцінку складу тіла проводили, використовуючи ваги-аналізатори TANITA MC-780MA (Японія), механізм роботи яких ґрунтується на методиці біоімпедансного аналізу з комп'ютерним опрацюванням [12]. За допомогою пристрою визначали індекс маси тіла, співвідношення талія/стегно, кількість вісцерального жиру, жирову та м'язову масу, водний баланс організму.

Оцінку інсулінорезистентності проводили за допомогою індексу HOMA-IR, для розрахунку якого визначали рівень інсуліну імуноферментними тест-системами фірми «Хема» (Україна) на імуноферментному аналізаторі Stat Fax 303 Plus (США). Контрольну групу становили 16 практично здорових осіб.

Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1. Кількісні дані наведені у вигляді медіани (Me), нижнього (Q1) та верхнього (Q3) кuartилів. Для порівняння показників застосовували непараметричний метод (U-критерій Манна — Уїтні). Різниця вважалася вірогідною при $p < 0,05$. Вираженість взаємозв'язків між змінними оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена (r).

Результати

За результатами PRECISE-діагностики встановлено, що 37,5 % (9 з 24) пацієнтів мали тривожний синдром — показник стрес-індексу був більшим за 100 м/с (рис. 1), тоді як у 62,5 % (15 з 24) обстежених військовослуж-

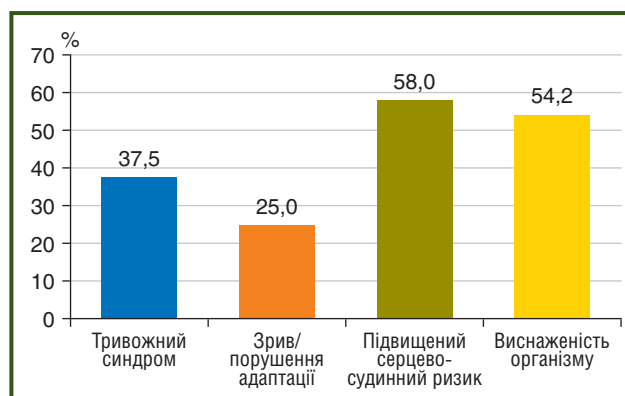


Рисунок 1 — Розподіл військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом за результатами PRECISE-діагностики

бовців ЗСУ середнє значення стрес-індексу становило $(52,5 \pm 2,9)$ м/с, що відповідає нормі. Зрив/порушення адаптації відзначено у 6 (25,0 %) військовослужбовців ЗСУ, у яких середні значення RMSSD — показника адаптаційного потенціалу — становили $(16,5 \pm 0,7)$ м/с. Оцінка показника SDNN дозволила встановити, що 14 з 24 (58,0 %) обстежених пацієнтів мали підвищений серцево-судинний ризик, а середнє значення цього показника становило $(39,7 \pm 1,5)$ м/с. У 13 (54,2 %) військовослужбовців ЗСУ діагностовано виснаженість організму — показник Total power був нижчим за 15000, становлячи в середньому $(1275,5 \pm 46,3)$.

За допомогою біоімпедансного аналізу складу тіла військовослужбовців ЗСУ проведено оцінку показників, які вказують на наявність або можливий розвиток метаболічного синдрому. Встановлено, що 6 осіб (25,0 %) мали ожиріння 1–3 ступеня, а у 10 (41,7 %) обстежених діагностовано надмірну масу тіла. У 8 (33,3 %) пацієнтів співвідношення окружності талії та окружності стегна перевищувало граничне значення ($> 1,0$). Частку жирової маси понад 25 % діагностовано у 7 (29,2 %) хворих. У 4 з 24 пацієнтів (16,7 %) виявлена надмірна кількість саме вісцерального жиру (понад 13 умовних одиниць), що вважають найбільш небезпечною прогностичною ознакою розвитку метаболічного синдрому. Крім того, у 2 з 4 обстежених військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом показник вісцерального жиру був вищий за 17, що свідчить про необхідність консультації баріатричного хірурга та проведення лікувальних заходів щодо запобігання ускладненням метаболічного синдрому (рис. 2).

Аналіз м'язової маси показав, що у 16 (66,7 %) пацієнтів відзначено зниження м'язової маси ніг, тоді як лише 2 (8,3 %) хворі мали недостатню загальну м'язову масу. Схильність до надмірної гідратації за результатами біоімпедансометрії на аналізаторі тіла TANITA відзначено у 18 (75,0 %) хворих, середнє значення відношення

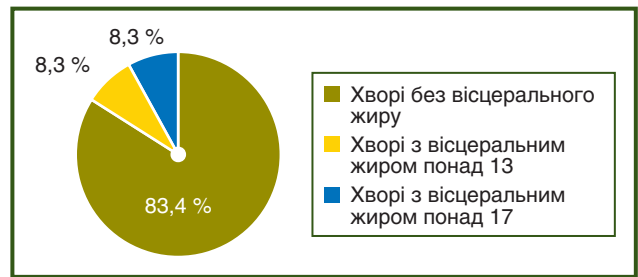


Рисунок 2 — Розподіл військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом за кількістю вісцерального жиру

позаклітинної рідини до внутрішньоклітинної становило $(42,1 \pm 0,5)$ %.

Проведений кореляційний аналіз дозволив виявити у військовослужбовців ЗСУ взаємозв'язки між показниками PRECISE-діагностики та даними біоімпедансометрії (табл. 1).

Встановлено, що підвищений серцево-судинний ризик, тривожність та виснаженість організму асоціюються зі збільшенням індексу маси тіла, жирової маси та кількості вісцерального жиру. Крім того, визначений негативний кореляційний зв'язок такого показника, як співвідношення окружності талії та окружності стегна (OT/OC), з показником Total power.

При оцінці показників вуглеводного обміну у військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом виявлено збільшення вмісту інсуліну в 1,5 раза ($p = 0,01$) порівняно із контролем. Значення індексу HOMA-IR у 9 (37,5 %) хворих були вище від норми, що призвело до вірогідного підвищення медіани індексу HOMA-IR в 1,5 раза ($p = 0,006$) порівняно зі значенням у контрольній групі (табл. 2).

За результатами кореляційного аналізу визначені взаємозв'язки між показниками PRECISE-діагностики та значенням HOMA-IR, а саме підвищення інсуліно-

Таблиця 1 — Кореляційні взаємозв'язки між показниками PRECISE-діагностики та даними біоімпедансометрії у військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом

Показник PRECISE-діагностики	Статистичний показник	Показник складу тіла					
		ІМТ	Співвідношення OT/OC	Відсоток жирової маси	Кількість вісцерального жиру	М'язова маса	Співвідношення позаклітинної рідини з внутрішньоклітинною
SDNN	r	-0,606	-0,313	-0,664	-0,604	-0,405	-0,149
	p	0,002	0,137	< 0,001	0,002	0,060	0,486
RMSSD	r	0,029	-0,156	-0,037	-0,049	0,156	0,171
	p	0,895	0,466	0,865	0,821	0,466	0,424
Total power	r	-0,600	-0,517	-0,697	-0,621	-0,252	-0,066
	p	0,002	0,010	< 0,001	0,001	0,234	0,761
Стрес-індекс	r	0,551	0,315	0,436	0,501	0,547	-0,062
	p	0,050	0,134	0,033	0,013	0,068	0,772

Таблиця 2 — Показники вуглеводного обміну у військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом, Me (Q1; Q3)

Показники, од. виміру	Контрольна група (n = 16)	Військовослужбовці ЗСУ (n = 24)	Рівень статистичної значущості, p
Інсулін, мкОД/мл	10,8 (7,7; 13,6)	16,5 (11,3; 39,1)	0,010
Глюкоза натще, ммоль/л	4,4 (4,1; 4,6)	5,4 (4,8; 5,9)	0,032
НОМА-IR	2,2 (1,6; 2,5)	3,3 (2,8; 6,2)	0,006

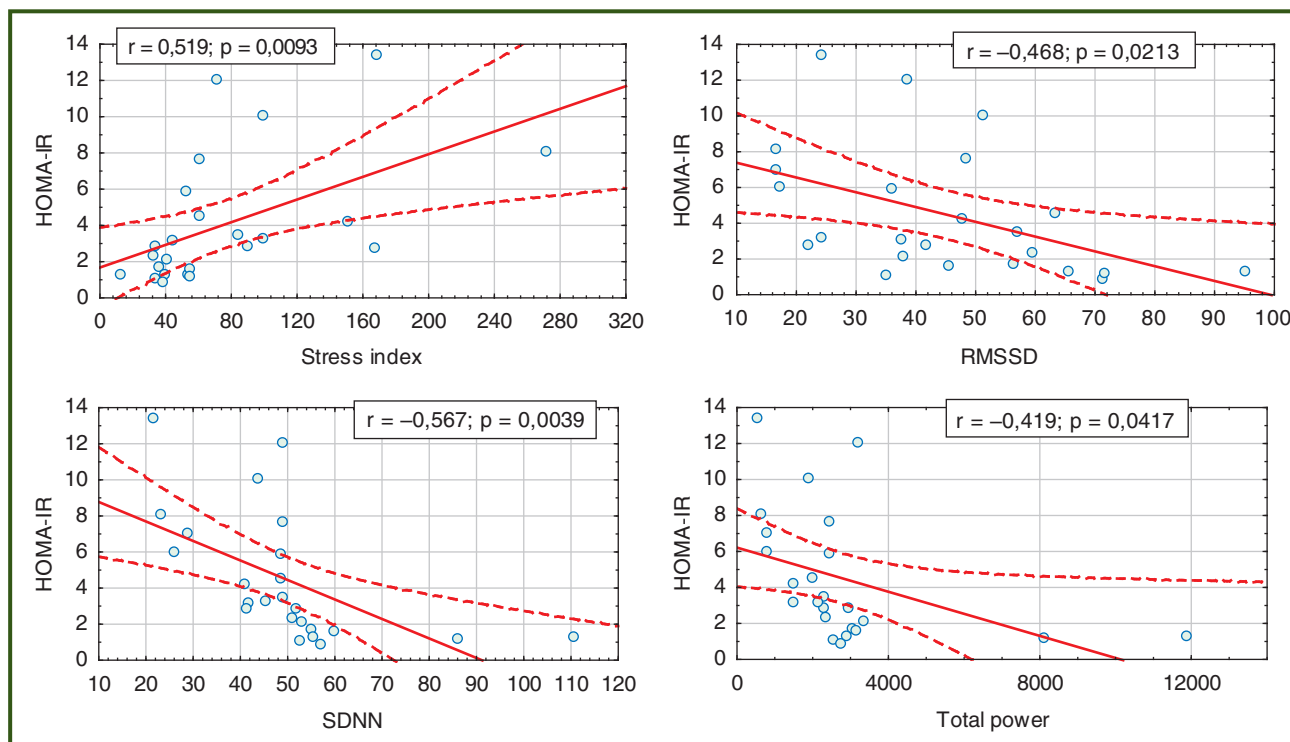


Рисунок 3 — Кореляційні взаємозв'язки між показниками PRECISE-діагностики та значенням НОМА-IR у військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом

резистентності у військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом асоціюється зі збільшенням стрес-індексу, а також зниженням таких показників, як RMSSD, SDNN та Total power (рис. 3).

Обговорення

Відомо, що за підтримку фізіологічної цілісності клітин, тканин та органів усього організму відповідає вегетативна нервова система [13, 14]. Порушення вегетативного гомеостазу в умовах негативного впливу зовнішніх факторів сприяє розвитку та прогресуванню захворювань, зокрема гастроентерологічної патології [15]. Водночас показники варіабельності серцевого ритму, за даними PRECISE-діагностики, відображають адаптаційні можливості та функціональні резерви організму. У включених у дослідження військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом в 37,5 % випадків за результатами PRECISE-діагностики діагностований тривожний синдром, в 25,0 % — зрив/порушення адаптації, в 58,0 % — підвищений серцево-судинний ризик, в 54,2 % — виснаженість організму. Отримані дані свідчать про те, що на фоні тривалого стресу робота імунної системи та здатність організму протистояти хворобам знаходяться на низькому рівні.

Серед добре відомих факторів, що сприяють зростанню поширеності ерозивно-виразкових уражень езофагогастродуоденальної зони, особливе місце займає збільшення кількості осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням [16]. Водночас ожиріння, особливо центральне, є складовою характеристикою метаболічних розладів [17]. У нашому дослідженні за результатами біоімпедансного аналізу у 25,0 % військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом визначено ожиріння 1—3 ступеня і у 16,7 % діагностовано надлишок вісцерального жиру, що свідчить про наявність метаболічних змін.

На сьогодні доведено, що однією з характерних ознак метаболічного синдрому є інсулінорезистентність [18], тобто органи й тканини організму стають менш чутливими до дії інсуліну, що веде до підвищеного рівня цукру в крові, а далі до розвитку ендокринних захворювань і підвищення частоти ускладнень з боку серцево-судинної системи [19]. У військовослужбовців ЗСУ, які пройшли обстеження в рамках цього дослідження, індекс НОМА-IR був вищим в 1,5 раза ($p = 0,006$) порівняно із значенням у контрольній групі, що вказує на розвиток інсулінорезистентності в 37,5 % випадків.

При проведенні кореляційного аналізу встановлено, що підвищення інсулінорезистентності у військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом асоціюється зі збільшенням стрес-індексу ($r = 0,519$; $p = 0,009$), а також зниженням таких показників, як RMSSD ($r = -0,468$; $p = 0,021$), SDNN ($r = -0,567$; $p = 0,004$) та Total power ($r = -0,419$; $p = 0,042$). Крім того, підвищений серцево-судинний ризик, тривожність та виснаженість організму асоціюються зі збільшенням індексу маси тіла, жирової маси та кількості вісцерального жиру.

Отже, отримані функціональні зв'язки показників варіабельності серцевого ритму з даними складу тіла й індексом інсулінорезистентності у військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом підтверджують негативний вплив стресового фактора та порушень адаптаційних можливостей організму на розвиток метаболічного синдрому.

Висновки

1. У 50,0 % військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом за результатами PRECISE-діагностики виявлений вегетативний дисбаланс, що проявлялося підвищенням рівня стрес-індексу в 37,5 % випадків, порушенням адаптації в 25,0 % випадків та виснаженістю організму в 54,2 % випадків.

2. У 37,5 % військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом виявлені ознаки метаболічного синдрому, що проявлялися інсулінорезистентністю та надлишком жирової маси за даними біоімпедансного аналізу складу тіла.

3. Встановлені кореляційні взаємозв'язки між показниками оцінки варіабельності серцевого ритму, інсулінорезистентності та показниками складу тіла дозволять розробити персоналізований підхід до тактики ведення військовослужбовців ЗСУ з ерозивним езофагітом.

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

Внесок авторів. Мосійчук Л.М. — дизайн дослідження, оформлення статті; Шевцова О.М. — аналіз даних PRECISE-діагностики та результатів біоімпедансометрії; Татарчук О.М. — аналіз даних імуноферментного дослідження; Петішко О.П. — статистична обробка матеріалу, редагування статті.

Список літератури

1. *Mental-Physical Multimorbidity in Youth: Associations with Individual, Family, and Health Service Use Outcomes* / M.A. Ferro et al. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2019. Vol. 50(3). P. 400-410. doi: 10.1007/s10578-018-0848-y.
2. *Psychosomatic Aspects and Treatment of Gastrointestinal Pathology* / M.S. Artemieva et al. *Psychiatr Danub*. 2021. Vol. 33(Suppl 4). P. 1327-1329.
3. Skurat K. *Psychological features of patients with chronic non-infectious hepatological pathology*. PMGP [Internet]. 2019. Vol. 4(4). URL: <https://e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/248>.
4. Вадзюк С.Н., Сас В.В. *Стан депресії і тривоги у військових із різною стресостійкістю. Здобутки клінічної і експери-*

ментальної медицини. 2023. № 3. С. 46-55. doi: 10.11603/1811-2471.2023.v.i3.14074.

5. *Аналіз чинників ризику ерозивних уражень шлунку у військовослужбовців* / Г.В. Осьодло та ін. *Сучасні аспекти військової медицини*. 2022. № 29. С. 96-106. doi: 10.32751/2310-4910-2022-29-8.

6. *Differences in Several Factors in the Development of Erosive Esophagitis Among Patients at Various Stages of Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Study* / M. Sogabe et al. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021. No 14. P. 1589-1600. doi: 10.2147/DMSO.S298326.

7. *Metabolic syndrome* / I.J. Neeland et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2024. Vol. 10(1). P. 77. doi: 10.1038/s41572-024-00563-5.

8. Фадєєнко Г.Д., Кушнір І.Е., Соломенцева Т.А. *Вплив стресових чинників воєнного часу на розвиток та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки*. *Сучасна гастроентерологія*. 2023. № 4. С. 5-12. doi: 10.30978/MG-2023-4-5.

9. *Visceral fat predominance is associated with erosive esophagitis in Japanese men with metabolic syndrome* / M. Sogabe et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012. Vol. 24(8). P. 910-916. doi: 10.1097/MEG.0b013e328354a354.

10. Mohammadi M., Ramezani Jolfaie N., Alipour R., Zarrafi M. *Is Metabolic Syndrome Considered to Be a Risk Factor for Gastroesophageal Reflux Disease (Non-Erosive or Erosive Esophagitis)? A Systematic Review of the Evidence*. *Iran Red Crescent Med J*. 2016. Vol. 18(11). P. e30363. doi: 10.5812/ircmj.30363.

11. Степанов Ю.М., Зигало Е.В. *Показники варіабельності серцевого ритму в оцінюванні адаптаційних процесів і стресостійкості в гастроентерологічних хворих (використання новітніх технологій PRECISE-діагностики)*. *Гастроентерологія*. 2020. Т. 54, № 2. С. 113-123. doi: 10.22141/2308-2097.54.2.2020.206230.

12. Ward L.C., Brantlov S. *Bioimpedance basics and phase angle fundamentals*. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023. Vol. 24(3). P. 381-391. doi: 10.1007/s11154-022-09780-3.

13. Mulkey S.B., du Plessis A.J. *Autonomic nervous system development and its impact on neuropsychiatric outcome*. *Pediatr Res*. 2019. Vol. 85(2). P. 120-126. doi: 10.1038/s41390-018-0155-0.

14. *Autonomic brain functioning and age-related health concerns* / A.Z. Alrosan et al. *Curr Res Physiol*. 2024. No 7. P. 100123. doi: 10.1016/j.crphys.2024.100123.

15. *Особливості вегетативного гомеостазу у хворих на хронічний атрофічний гастрит, поєднаний з патологією щитоподібної залози* / Е.В. Зигало та ін. *Гастроентерологія*. 2021. Т. 55, № 3. С. 159-165. doi: 10.22141/2308-2097.55.3.2021.241585.

16. Yadlapati R., Gyawali C.P., Pandolfino J.E.; CGIT GERD Consensus Conference Participants. *AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022. Vol. 20(5). P. 984-994.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.025.

17. Bovolini A., Garcia J., Andrade M.A., Duarte J.A. *Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors*. *Int J Sports Med*. 2021. Vol. 42(3). P. 199-214. doi: 10.1055/a-1263-0898.

18. *The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease*. *Front Endocrinol (Lausanne)* / X. Zhao et al. 2023. No 14. P. 1149239. doi: 10.3389/fendo.2023.1149239.

19. *Insulin resistance and cardiovascular disease* / C.E. Kosmas et al. *J Int Med Res*. 2023. Vol. 51(3). P. 3000605231164548. doi: 10.1177/03000605231164548.

Отримано/Received 07.10.2024
Рецензовано/Revised 18.10.2024
Прийнято до друку/Accepted 27.10.2024 ■

Information about authors

Lidia Mosiychuk, MD, DSc, PhD, 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: gastrodnepr@i.ua, lidiya.gastro@gmail.com; phone: +380 (50) 575-17-92; <https://orcid.org/0000-0001-9296-9473>

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>

Oksana Tatarchuk, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, 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, 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.

Authors' contribution. Mosiychuk L.M. — design of research, writing an article; Shevtsova O.M. — analysis of PRECISE diagnostics data and results of bioimpedance measurement; Tatarchuk O.M. — analysis of enzyme immunoassay data; Petishko O.P. — statistical processing of material, editing of the article.

L.M. Mosiychuk, O.M. Shevtsova, O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko

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

Characteristics of metabolic syndrome in the servicemen with erosive esophagitis in wartime conditions

Abstract. Background. Among the well-known factors contributing to the prevalence of erosive esophagitis, the leading one is an increase in the number of individuals with obesity and insulin resistance. The assessment of metabolic syndrome in the servicemen of the Armed Forces of Ukraine with erosive esophagitis in wartime conditions is of particular importance, as the effectiveness of their professional activities depends on it. The purpose of the study: to evaluate the body composition and insulin resistance in the servicemen of the Armed Forces of Ukraine with erosive esophagitis, taking into account the level of the stress index, exhaustion and adaptative capacity of the body. **Materials and methods.** The study included 24 men aged 33 to 57 years, the average age was (42.7 ± 2.1) years. All military personnel were assessed for maladjustment, increased cardiovascular risk, anxiety, and fatigue using the cardiorythmography method based on the analysis of heart rate variability on the CONTEC8000GW system. Body composition was assessed using Tanita MC-780MA (Japan) scales-analyzers whose mechanism is based on the technique of bioimpedance analysis with computer processing. Insulin resistance was evaluated using the HOMA-IR index, for the calculation of which the level of insulin was determined by enzyme-linked immunosorbent assay systems of the Xema company (Ukraine) on

the Stat Fax 303 Plus analyzer (USA). **Results.** According to precise diagnostics, half of the servicemen of the Armed Forces of Ukraine with erosive esophagitis were diagnosed with vegetative imbalance, which was manifested by an increase in the stress index in 37.5 % of cases, a disruption or violation of adaptation in 25.0 %, and exhaustion of the body in 54.2 % of cases. The HOMA-IR index was 1.5 times higher ($p = 0.006$) compared to that of the control group. 37.5 % of the servicemen of the Armed Forces of Ukraine with erosive esophagitis showed signs of metabolic syndrome. Correlation analysis revealed relationship of heart rate variability with body composition indicators (body mass index, fat mass, and amount of visceral fat). In addition, an increase in insulin resistance is associated with an increase in the stress index and cardiovascular risk, as well as a decrease in the adaptive capacity of the body and its exhaustion. **Conclusions.** The correlations found between indicators of heart rate variability, insulin resistance and body composition will allow for the development of a personalized approach to the management of the servicemen of the Armed Forces of Ukraine with erosive esophagitis.

Keywords: servicemen of the Armed Forces of Ukraine; erosive esophagitis; metabolic disorders; stress index; exhaustion; adaptative capacity of the body

УДК 616.33:615.37:008.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.4.2024.634>

Палій І.Г., Заїка С.В., Ксенчин О.О., Чернова І.В.

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

Вплив прийому дієтичної добавки, що містить *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, на клінічні прояви функціональної диспепсії та якість життя пацієнтів

Резюме. Актуальність. Функціональна диспепсія (ФД) є частим розладом, що важко піддається лікуванню та має значний негативний вплив на якість життя пацієнтів. З'являється все більше доказів того, що мікробна колонізація тонкої кишки відіграє певну роль у патофізіології ФД. **Мета:** вивчити вплив засобу, що містить ліофілізат молочнокислих бактерій *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* strain 9702 (IMV B-7085) та продукти їх життєдіяльності, на клінічні прояви захворювання та якість життя пацієнтів з функціональною диспепсією. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 37 пацієнтів з функціональною диспепсією, середнім віком ($45,9 \pm 2,5$) року (16 чоловіків та 21 жінка). Були проаналізовані результати опитувальника GSRS до лікування, після завершення п'ятнадцятиденного курсу прийому препарату, який містив *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, та через 15 днів після завершення курсу прийому. Динаміка якості життя оцінювалась на основі аналізу анкет SF-36, які заповнювались пацієнтами до прийому та на 30 день спостереження. Статистичні обрахунки проводились за допомогою програмного забезпечення MedCalc®, version 12.5.0.0. **Результати.** На 15 день прийому препарату та через 15 днів після завершення його прийому встановлено вірогідне ($p < 0,05$) зниження вираженості клінічних проявів згідно з опитувальником GSRS порівняно зі значенням до лікування. Аналіз динаміки відповідей на опитувальник SF-36 виявив на 30 день спостереження вірогідне підвищення ($p < 0,05$) рівнів усіх шкал фізичного компонента здоров'я та вірогідне підвищення ($p < 0,05$) рівня соціального функціонування за шкалами психологічного компонента здоров'я. **Висновки.** Прийом дієтичної добавки, яка містить *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* strain 9702 (IMV B-7085), поліпшує клінічні прояви функціональної диспепсії, що підтверджують як зниження вираженості гастроінтестинальних симптомів, так і поліпшення якості життя у цих пацієнтів. **Ключові слова:** функціональна диспепсія; *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*; опитувальник GSRS; оцінка якості життя

Вступ

Функціональна диспепсія (ФД) є частим розладом у повсякденній клінічній практиці лікарів різних спеціальностей, адже вражає до 16 % населення в загальній популяції [1] та на сьогодні розглядається як багатфакторний стан, що важко піддається лікуванню, має значний негативний вплив на якість життя пацієнтів та спричиняє суттєве навантаження на систему охорони здоров'я у всьому світі [2]. Римські критерії IV, а також нещодавній багатонаціональний консенсус європейських експертів наголошують на важливості порушень

акомодації шлунка, його гіперчутливості до розтягнення, порушень випорожнення шлунка та спотворення обробки сигналів центральною нервовою системою в патогенезі цього розладу [3].

Водночас з'являється все більше доказів того, що мікробна колонізація тонкої кишки відіграє певну роль у патофізіології розладів взаємодії кишечника та мозку. Припускають, що кишкова мікробіота в дванадцятипалій кишці може бути причиною або наслідком проблем імунної та нервової системи, які спостерігаються при ФД [4].

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

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

Для кореспонденції: Ксенчин Олег Олександрович, кандидат медичних наук, асистент, кафедра внутрішньої та сімейної медицини, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: vinshura@gmail.com; факс: +380 (432) 67-01-91; тел.: +380 (97) 900-91-40

For correspondence: Oleh O. Ksenchyn, PhD in Medicine, Assistant, Department of Internal and Family Medicine, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: vinshura@gmail.com; fax: +380 (432) 67-01-91; phone: +380 (97) 900-91-40

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

Так, в нещодавньому огляді літератури було показано, що ФД є компонентом шлунково-кишкового дисбактеріозу та дисфункції слизового бар'єра. Запалення низького ступеня також може бути наслідком мікробного дисбактеріозу, що, у свою чергу, може відігравати певну роль у сенсорній дисфункції [5].

Механізм виникнення ФД з огляду на шлунково-кишковий дисбактеріоз в основному включає два компоненти: з одного боку, аномальний склад і чисельність шлунково-кишкової мікробіоти самі по собі викликають дисфункцію шлунково-кишкового тракту, а з іншого боку, зміна метаболітів через зміну шлунково-кишкової мікробіоти призводить до порушення нормального функціонування шлунково-кишкового тракту. Як дисбіоз, так і аномальні метаболіти шлунково-кишкової мікробіоти можуть бути посередниками у виникненні та прогресуванні шлунково-кишкових захворювань, порушуючи бар'єр слизової оболонки кишечника та його імунну функцію і спричиняючи дисрегуляцію осі «мікробіота — кишечник — мозок» [6].

У цьому контексті боротьба з порушеннями мікрофлори дванадцятипалої кишки для полегшення симптомів розглядається як перспективна та цінна альтернатива [7].

Згідно із сучасними поглядами, вісь «кишечник — мозок» (gut-brain axis — GBA) — це мережа двостороннього зв'язку між шлунково-кишковим трактом (ШКТ) і центральною нервовою системою. Незамінна амінокислота триптофан сприяє нормальному росту та здоров'ю і виконує модулюючі функції на багатьох рівнях GBA. Адже триптофан є єдиним попередником серотоніну, який бере участь у модуляції центральної нейротрансмісії та кишкової фізіологічної функції. Крім того, триптофан може метаболізуватись в кінуренін, триптамін та індол, тим самим модулюючи нейроендокринні та кишкові імунні реакції. Повідомляється, що пробіотики, які належать до родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, сприятливо впливають на метаболізм триптофану, а отже, цілеспрямовані втручання в кишкову мікробіоту є багатонадійними підходами як терапевтичні варіанти для розладів GBA [8].

Одним з перших досліджень, які оцінювали цю гіпотезу, була робота G. Ianiro зі співавторами, опублікована у 2013 році [9]. У цьому дослідженні 44 амбулаторні пацієнти з ФД, після ретельних медичних досліджень, які виключали органічні причини диспепсії, отримували суміш пробіотичних штамів (*Lactobacillus reuterii*, *Lactobacillus rhamnosus* і *Saccharomyces boulardii*). Після короткого періоду лікування (лише 7 днів) у цих пацієнтів спостерігалось значне поліпшення диспептичних симптомів, а саме: нудоти та болю/дискомфорту у верхніх квадрантах живота та розтягнення шлунка/переповнення шлунка після прийому їжі.

У подальшому було проведено цілу низку досліджень з більшою популяцією та довшими періодами лікування. Зокрема, в роботі, проведеній в Італії [10], найбільшій когорті пацієнтів з ФД (n = 2676) було призначено комбінацію пробіотиків окремо або разом з прокінетиками, антацидами або інгібіторами протонної помпи протягом 30 днів. Загалом більшість пацієнтів у всіх чотирьох гру-

пах фармакологічної терапії повідомили про поліпшення диспептичних симптомів після лікування. У згаданій роботі оцінювався вплив пробіотичної комбінації що включала: *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus pentosus*, *Lactobacillus plantarum* і *Lactobacillus delbrueckii*.

У свою чергу, *Lactobacillus* є одним з основних мікроорганізмів групи молочнокислих бактерій, яка має велике значення в молочній промисловості [11]. Її широкий спектр корисних ефектів в основному зосереджений на лікуванні захворювань ШКТ [12]. Підвид *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* (*L. bulgaricus*) визнаний безпечним їстівним мікроорганізмом, який широко використовується у промисловому виробництві кисломолочних продуктів, як-от йогурт і сир. Вперше відкритий відомим болгарським вченим-мікробіологом Стаменом Григоровим у 1905 році при вивченні мікрофлори болгарського айрану [13].

Усе вищевикладене дає підстави розглядати молочнокислі бактерії *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* (*L. bulgaricus*) як терапевтичний засіб з гастропротективною дією, модулюючим ефектом на мікрофлору ШКТ та імунну систему і навіть властивостями психобіотика, який може бути ефективним у лікуванні пацієнтів з функціональною диспепсією.

Мета роботи: дослідити вплив засобу, що містить ліофілізат молочнокислих бактерій *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* strain 9702 (IMV B-7085) та продукти їх життєдіяльності, на клінічні прояви захворювання та якість життя пацієнтів з функціональною диспепсією.

Матеріали та методи

Робота виконана на кафедрі внутрішньої та сімейної медицини ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Протокол дослідження відповідав етичним вимогам Гельсінської декларації 1975 року та її редакції 1983 року. У дослідження було включено 37 пацієнтів, середнім віком (45,9 ± 2,5) року, з яких було 16 чоловіків та 21 жінка. Основним критерієм включення в дослідження була наявність у пацієнта функціональної диспепсії, встановленої згідно з Римськими критеріями IV перегляду [14].

Усім пацієнтам проводилось дослідження на наявність інфекції *Helicobacter pylori* шляхом визначення фекального антигену в калі, протягом останнього року у всіх пацієнтів мала бути виконана верхня ендоскопія, у випадку відсутності такої пацієнти проходили це обстеження.

Критерії виключення: наявність інфікування *Helicobacter pylori*, будь-яких органічних змін при проведенні верхньої ендоскопії, наявність інших органічних причин симптомів з боку верхніх відділів ШКТ, інші некомпенсовані хронічні хвороби.

Усі пацієнти після пояснення та підписання письмової згоди на участь у дослідженні самостійно заповняли опитувальники GSRS, SF-36. На основі заповнених даних нами проводилися аналіз та оцінка вираженості шлунково-кишкових симптомів та оцінка рівня якості життя до лікування. За опитувальником GSRS проводилась оцінка окремо усіх 5 синдромів: абдомінального, рефлюксного, диспептичного, діарейного та констипаційного. Крім того, обраховувалась загальна сума балів опитувальника.

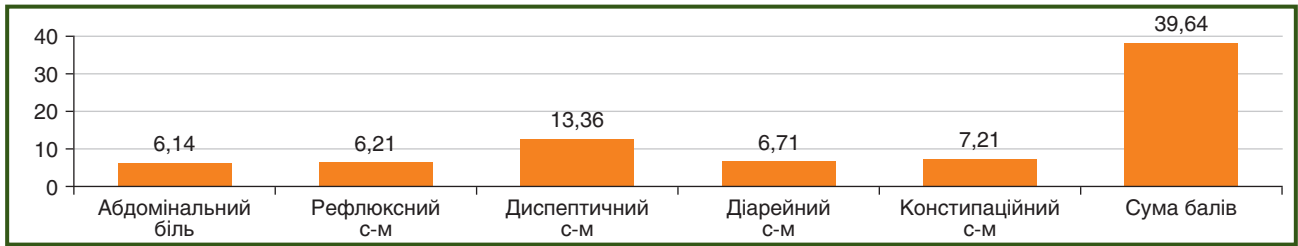


Рисунок 1 — Середні значення балів опитувальника GRSRS до лікування

В подальшому пацієнти протягом 15 днів приймали засіб, який містить ліофілізат молочнокислих бактерій *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* (1 капсула 300 мг містить: ліофілізат молочнокислих бактерій *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* strain 9702 (IMV B-7085); продукти їх життєдіяльності, амінокислоти та білки поживного середовища — 25–30 %, допоміжна речовина: мікроцелюлоза). Прийом відбувався в режимі 1 капсула 2 рази на день за 30 хвилин до прийому їжі. Інші фармакопрепарати для лікування ФД впродовж 30-денного періоду участі в дослідженні (15 днів прийому препарату та 15 днів після закінчення прийому) не призначались.

Після завершення прийому препарату усі пацієнти заповнювали повторно опитувальник GRSRS, аналіз якого дозволяв оцінити вираженість симптомів з боку ШКТ на момент завершення курсу лікування. Ще через 15 днів після завершення лікування пацієнти on-line (шляхом надсилання електронною поштою або одним із месенджерів) заповнювали втретє опитувальник GRSRS та повторно SF-36 з метою визначення віддалених результатів лікування, а також для визначення рівня якості життя після лікування.

Отримані дані вносились в електронну базу, створену за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистичні обрахунки проводились за допомогою програмного забезпечення MedCalc®, version 12.5.0.0, з обрахуванням середніх значень, стандартних відхилень, стандартних похибок середнього значення, t-критерію Стьюдента при нормальному розподілі даних, U-критерію Манна — Уїтні при ненормальному розподілі даних.

Результати

Середні значення балів опитувальника GRSRS пацієнтів при зверненні наведені на рис. 1.

Одночасно проводилось визначення провідного синдрому при опрацюванні результатів GRSRS, тобто визначався синдром, при відповіді на запитання щодо якого пацієнти вказували найвищу кількість балів. Кількість та відсоткове співвідношення осіб з певним провідним синдромом вказано на рис. 2.

Оцінка якості життя проводилась шляхом аналізу 8 шкал (кластерів) опитувальника SF-36: фізичне функціонування, рольова діяльність, біль, загальне здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, емоційний стан і психічне здоров'я. Значення шкал оцінки якості життя до лікування наведені на рис. 3.

При порівнянні результатів опитувальника GRSRS на 15 день прийому комплексу пре- і пробіотиків та через 15 днів після завершення 15-денного прийому комплексу нами встановлено вірогідне ($p < 0,05$) зниження значень

сумарного балу опитувальника порівняно зі значенням до лікування. Крім того, при порівнянні вираженості синдромів встановлено статистично вірогідне зниження бальної оцінки усіх синдромів як одразу після лікування, так і через 15 днів після завершення лікування (табл. 1).

Варто зазначити, що на 30 день спостереження, тобто через 15 днів після закінчення 15-денного терміну прийому комплексу пре- і пробіотиків, бальна оцінка скарг, відмічена пацієнтами у GRSRS, мала тенденцію до зниження порівняно з вираженістю скарг на момент закінчення курсу прийому препарату, проте не була статистично вірогідною ($p > 0,05$).

Під час аналізу динаміки відповідей на опитувальник SF-36 порівняння оцінки фізичного компонента здоров'я виявило вірогідне підвищення ($p < 0,05$) рівнів якості життя в кластерах фізичного функціонування, рольового функціонування, інтенсивності болю та загального здоров'я на 30 день спостереження (тобто через 15 днів після завершення курсу прийому препарату) (табл. 2).

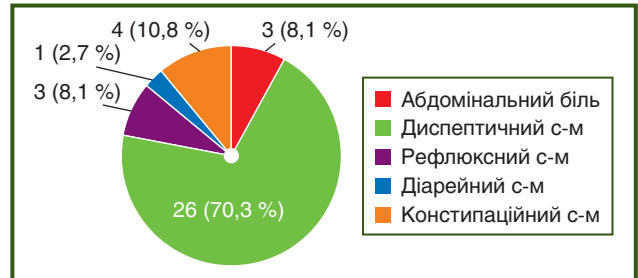


Рисунок 2 — Розподіл пацієнтів відповідно до провідного синдрому згідно з опитувальником GRSRS до лікування

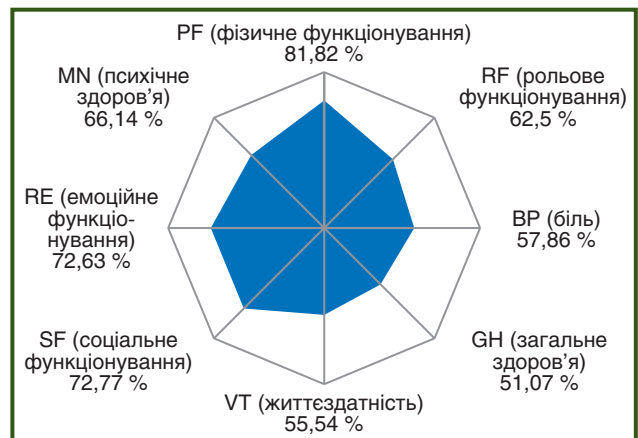


Рисунок 3 — Середні значення показників якості життя за шкалами у пацієнтів згідно з опитувальником SF-36 до лікування

Таблиця 1 — Динаміка середніх значень балів опитувальника GSRS ($M \pm m$)

Кластери GSRS	Абдомінальний біль	Рефлюксний синдром	Диспептичний синдром	Діарейний синдром	Констипаційний синдром	Сума балів
До лікування	6,14 ± 0,54	6,21 ± 0,54	13,36 ± 0,97	6,71 ± 0,70	7,21 ± 0,69	39,64 ± 2,34
15 день	3,69 ± 0,41*	3,73 ± 0,28*	8,12 ± 0,72*	4,08 ± 0,40*	4,69 ± 0,50*	24,31 ± 1,67*
30 день	2,96 ± 0,24*	3,71 ± 0,39*	6,88 ± 0,72*	3,71 ± 0,32*	4,04 ± 0,33*	21,29 ± 1,27*

Примітка. * — $p < 0,05$ при порівнянні зі значеннями відповідного синдрому до лікування.

Таблиця 2 — Динаміка фізичних компонентів здоров'я згідно з опитувальником SF-36 ($M \pm m$)

Шкали SF-36	PF (фізичне функціонування)	RF (рольове функціонування)	BP (біль)	GH (загальне здоров'я)
До лікування	81,82 ± 3,22	62,50 ± 7,44	57,86 ± 4,59	51,07 ± 3,37
30 день спостереження	91,25 ± 2,84*	82,29 ± 6,47*	84,58 ± 3,71*	64,58 ± 4,18*

Примітка. * — $p < 0,05$ при порівнянні зі значеннями відповідної шкали до лікування.

Таблиця 3 — Динаміка психологічних компонентів здоров'я згідно з опитувальником SF-36 ($M \pm m$)

Шкали SF-36	VT (життєздатність)	SF (соціальне функціонування)	RE (емоційне функціонування)	MH (психічне здоров'я)
До лікування	55,54 ± 4,24	72,77 ± 3,97	72,63 ± 6,43	66,14 ± 4,19
30 день спостереження	65,21 ± 3,86	85,94 ± 4,14*	77,78 ± 7,94	71,25 ± 4,00

Примітка. * — $p < 0,05$ при порівнянні зі значеннями відповідної шкали до лікування.

Порівняння оцінки психологічного компонента здоров'я виявило вірогідне підвищення ($p < 0,05$) рівня якості життя в кластері соціального функціонування на 30 день спостереження (табл. 3). В інших шкалах психічного здоров'я встановлено тенденцію до підвищення показників, проте вона не була статистично вірогідною ($p < 0,05$).

Під час участі в дослідженні 2 пацієнти з 37 відмітили незначні небажані ефекти на початку прийому препарату (1 — незначне здуття живота та 1 — появу неоформлених випорожнень), які минули самостійно через декілька днів та не потребували припинення чи корекції лікування.

Обговорення

У проведеному дослідженні нами встановлений позитивний вплив *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* на клінічні прояви функціональної диспепсії та показники оцінки якості життя у таких пацієнтів. Публікацій, де б проводились дослідження впливу саме *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* на прояви ФД, у вільному доступі нами не знайдено.

Проте є повідомлення, що споживання йогурту та інших ферментованих мікроорганізмами *Streptococcus thermophilus* і *Lactobacillus delbrueckii subsp bulgaricus* продуктів може поліпшити здоров'я кишечника та ШКТ й може бути корисним для поліпшення мальабсорбції лактози, лікування інфекційної діареї, скорочення тривалості та частоти респіраторних інфекцій, а також посилення імунної та протизапальної відповіді [15].

У Болгарії з 80-х років минулого століття випускається препарат, в якому містяться ліофілізовані життєздатні клітини *Lactobacillus Bulgaricus*, штам LB 51, та біологічно активні продукти їх життєдіяльності. Клінічні дослідження цього препарату продемонстрували його противірускову ефективність [16].

У 2020 році було опубліковано результати дослідження за участю осіб, що відчували легку або помірну печію відповідно до опитувальника глобальних загаль-

них симптомів (GOS) принаймні 2 дні на тиждень і використовували безрецептурні продукти для лікування печії, харчові добавки або зміну дієти для полегшення симптомів протягом попередніх 3 місяців. Учасники приймали впродовж 3 тижнів соєвий адитив, ферментований *Lactobacillus delbrueckii*, який не показав суттєвих відмінностей від плацебо щодо тяжкості або частоти печії, синдромів GSRS або доменів опитувальника GERD-QOL. Проте окремі показники якості життя, пов'язані з незручністю прийому ліків, страхом перед їжею, нездатністю зосередитися на роботі та порушеннями активності після їжі та відпочинку, поліпшилися при застосуванні ферментованої сої порівняно з плацебо. Частота печії, діареї та здуття живота знизилась в період після прийому адитиву порівняно з вихідним рівнем для групи ферментованої сої проти плацебо [17].

Попередні експерименти *in vitro* показують сприятливий вплив *Lactobacillus delbrueckii* на шлунок. Так, нещодавно були опубліковані результати доволі глибокої та складної в методологічному ракурсі експериментальної роботи корейських вчених. Метою роботи було вивчити гастропротекторну дію соєвих бобів, ферментованих з використанням *Lactobacillus delbrueckii ssp. delbrueckii* Rosell-187, при пошкодженні шлунка, спричиненому етанолом/HCl у щурів. Встановлено, що пероральне введення вищезазначеної добавки послаблює ураження слизової оболонки шлунка, крововилив і секрецію шлункової кислоти, спричинені етанолом/HCl [18].

Крім того, в експериментальному дослідженні, опублікованому у 2023 році, було проаналізовано три різні види родини *Lactobacillaceae*, а саме *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactocaseibacillus casei* та *Lactocaseibacillus paracasei*, на предмет їх потенційної здатності зменшувати поведінку, пов'язану з тривогою та стресом, через вісь «мікробіом — кишечник — мозок». Експеримент показав, що саме *L. delbrueckii*, але не *L. paracasei* та *L. casei* індукує послідовне поліпшення поведінки, подібної до тривоги, у рибок данію, що

вказує на потенційну роль вказаного мікроорганізму як психобіотика для зменшення тривоги [19].

Ефективність пробіотиків для лікування ФД була в центрі уваги нещодавно опублікованого метааналізу, в якому оцінювалися дані виключно з рандомізованих контрольованих досліджень [20]. Автори повідомили, що використання пробіотиків не було пов'язане зі значним поліпшенням симптомів ФД ($BR = 1,13$; 95% ДІ: $0,99-1,28$; $I^2 = 0\%$, $p = 0,67$), а також не змогли надати жодних інших потенційно цінних доказів. Однак перш ніж робити будь-які висновки, деякі спостереження потребують обережної інтерпретації результатів. Для цього метааналізу були зареєстровані дослідження з різними визначеннями ФД, популяціями (включались *H. pylori*-позитивні) та результатами (додавання пробіотиків для підвищення ефективності лікування ерадикації *H. pylori*).

Інший метааналіз був опублікований у 2023 році. У нього було включено 18 рандомізованих контрольованих досліджень, які оцінювали ефективність пробіотиків і синбіотиків у зменшенні тяжкості та частоти функціонального абдомінального болю, за участю загалом 1309 пацієнтів. Результати цього огляду демонструють, що пробіотики та синбіотики можуть бути ефективнішими, ніж плацебо, у досягненні успіху в лікуванні, але докази є низьковірогідними. Докази демонструють невелику або повну відсутність різниці між пробіотиками або синбіотиками та плацебо щодо повного усунення болю. Серед включених досліджень не було зареєстровано випадків серйозних побічних явищ під час використання пробіотиків або синбіотиків [21].

Загалом результати аналізу впливів пробіотиків на функціональні розлади ШКТ є обнадійливими, проте метааналізи не надають переконливих доказів, і, на нашу думку, це пов'язано з малою кількістю і різноманітністю досліджень та різноманітністю пробіотиків, що включались в ці огляди.

На відміну від цього наявні експериментальні дослідження *Lactobacillus delbrueckii* та нечисленні клінічні дослідження, зокрема і *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, вказують на однозначний позитивний вплив цих пробіотичних підвидів на захворювання ШКТ, що і знайшло підтвердження у нашому дослідженні.

Висновки

Прийом дієтичної добавки, яка містить *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* strain 9702 (IMV B-7085), поліпшує клінічні прояви функціональної диспепсії, що підтверджує вірогідне зниження вираженості гастроінтестинальних симптомів згідно з опитувальником GSRS як на 15 день прийому препарату, так і через 15 днів після припинення його прийому.

Крім того, зафіксовано статистично вірогідне поліпшення за усіма шкалами фізичного компонента здоров'я та частково за шкалами психологічного компонента здоров'я при порівняльній оцінці якості життя в обстежених пацієнтів на 30 день спостереження.

Вищезазначене дозволяє розглядати *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* strain 9702 (IMV B-7085) як перспективного кандидата у лікуванні функціональної диспепсії та потребує подальших досліджень.

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

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

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

Список літератури

1. Black CJ, Paine PA, Agrawal A et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut*. 2022 Sep;71(9):1697-1723. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327737. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35798375; PMCID: PMC9380508.
2. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. *Lancet*. 2020 Nov 21;396(10263):1689-1702. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30469-4. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33049222.
3. Wauters L, Dickman R, Drug V et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2021 Apr;9(3):307-331. doi: 10.1002/ueg2.12061. PMID: 33939891; PMCID: PMC8259261.
4. Farcas RA, Grad S, Grad C, Dumitraşcu DL. Microbiota and Digestive Metabolites Alterations in Functional Dyspepsia. *J Gastrointest Liver Dis*. 2024 Mar 29;33(1):102-106. doi: 10.15403/jgld-5024. PMID: 38386888.
5. Brown G, Hoedt EC, Keely S et al. Role of the duodenal microbiota in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2022 Nov;34(11):e14372. doi: 10.1111/nmo.14372. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35403776; PMCID: PMC9786680.
6. Zhou L, Zeng Y, Zhang H, Ma Y. The Role of Gastrointestinal Microbiota in Functional Dyspepsia: A Review. *Front Physiol*. 2022 Jun 8;13:910568. doi: 10.3389/fphys.2022.910568. PMID: 35755434; PMCID: PMC9214042.
7. Tziatzios G, Gkolfakis P, Papanikolaou IS et al. Gut Microbiota Dysbiosis in Functional Dyspepsia. *Microorganisms*. 2020 May 8;8(5):691. doi: 10.3390/microorganisms8050691. PMID: 32397332; PMCID: PMC7285034.
8. Gao K, Mu CL, Farzi A, Zhu WY. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Adv Nutr*. 2020 May 1;11(3):709-723. doi: 10.1093/advances/nmz127. PMID: 31825083; PMCID: PMC7231603.
9. Ianiro G, Pizzoferrato M, Franceschi F, Tarullo A, Luisi T, Gasbarrini G. Effect of an extra-virgin olive oil enriched with probiotics or antioxidants on functional dyspepsia: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(15):2085-90. PMID: 23884830.
10. Drago L, Meroni G, Pistone D et al. Evaluation of main functional dyspepsia symptoms after probiotic administration in patients receiving conventional pharmacological therapies. *J Int Med Res*. 2021 Jan;49(1):300060520982657. doi: 10.1177/0300060520982657. PMID: 33472489; PMCID: PMC7829611.

11. Song Y, Sun Z, Guo C et al. Genetic diversity and population structure of *Lactobacillus delbrueckii* subspecies *bulgaricus* isolated from naturally fermented dairy foods. *Sci Rep*. 2016 Mar 4;6:22704. doi: 10.1038/srep22704. PMID: 26940047; PMCID: PMC4778129.
12. Santos Rocha C, Gomes-Santos AC, Garcias Moreira T et al. Local and systemic immune mechanisms underlying the anti-colitis effects of the dairy bacterium *Lactobacillus delbrueckii*. *PLoS One*. 2014 Jan 21;9(1):e85923. doi: 10.1371/journal.pone.0085923. PMID: 24465791; PMCID: PMC3897545.
13. Grigoroff S. Etude Sur Le Lait Fermenté Comestible: Le "KisséLo-MléKo" de Bulgarie. *Rev Médicale Suisse Romande*. 1905.
14. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016 May;150(6):1257-61. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035. PMID: 27147121.
15. Kok CR, Hutkins R. Yogurt and other fermented foods as sources of health-promoting bacteria. *Nutr Rev*. 2018 Dec 1;76(Suppl 1):4-15. doi: 10.1093/nutrit/nuy056. PMID: 30452699.
16. Литинская Е.В. Опыт лечебного применения гастрофарма у больных язвенной болезнью. *Врачебное дело*. 1982. № 1. С. 70-73.
17. Fatani A, Vaheer K, Rivero-Mendoza D, Alabasi K, Dahl WJ. Fermented soy supplementation improves indicators of quality of life: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in adults experiencing heartburn. *BMC Res Notes*. 2020 Aug 3;13(1):364. doi: 10.1186/s13104-020-05205-z. PMID: 32746904; PMCID: PMC7397630.
18. Lee M, Kim D, Kim H, Jo S, Kim OK, Lee J. Gastro-Protective Effect of Fermented Soybean (*Glycine max* (L.) Merr.) in a Rat Model of Ethanol/HCl-Induced Gastric Injury. *Nutrients*. 2022 May 16;14(10):2079. doi: 10.3390/nu14102079. PMID: 35631223; PMCID: PMC9147855.
19. Olorocisimo JP, Diaz LA, Co DE, Carag HM, Ibane JA, Velarde MC. *Lactobacillus delbrueckii* reduces anxiety-like behavior in zebrafish through a gut microbiome — brain crosstalk. *Neuropharmacology*. 2023 Mar 1;225:109401. doi: 10.1016/j.neuropharm.2022.109401. Epub 2022 Dec 21. PMID: 36565853.
20. Zhang J, Wu HM, Wang X et al. Efficacy of prebiotics and probiotics for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb;99(7):e19107. doi: 10.1097/MD.00000000000019107. PMID: 32049821; PMCID: PMC7035106.
21. Wallace C, Gordon M, Sinopoulou V, Akobeng AK. Probiotics for management of functional abdominal pain disorders in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Feb 17;2(2):CD012849. doi: 10.1002/14651858.CD012849.pub2. PMID: 36799531; PMCID: PMC9945052.

Отримано/Received 08.10.2024

Рецензовано/Revised 19.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 28.10.2024 ■

Information about authors

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

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

Oleh O. Ksenchyn, PhD in Medicine, Assistant, Department of Internal and Family Medicine, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: vinshura@gmail.com; fax: +380 (432) 67-01-91; phone: +380 (97) 900-91-40; <https://orcid.org/0000-0001-8438-5320>

Inna V. Chernova, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal and Family Medicine, Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine; e-mail: 001ukr@ukr.net; <https://orcid.org/0009-0009-5690-7385>

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

Information about funding. The work is carried out as part of the research work of the Department of Internal and Family Medicine of Vinnytsya National Medical University named after E. Pirogov "Assessment of the current state of the prevalence of the most common diseases at the primary level of medical care and the development of measures for their prevention" (state registration number 0124U002527).

Authors' contribution. I.G. Paliy — research concept and design; S.V. Zaika — research design, collection and processing of materials; O.O. Ksenchyn — analysis of the received data, writing the text; I.V. Chernova — collection and processing of materials.

I.G. Paliy, S.V. Zaika, O.O. Ksenchyn, I.V. Chernova
Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Effect of taking a dietary supplement containing *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* on clinical manifestations of functional dyspepsia and patients' quality of life

Abstract. Background. Functional dyspepsia is a common disorder that is difficult to treat and has a significant negative impact on the quality of life of patients. There is growing evidence that small intestinal microbiota plays a certain role in the pathophysiology of functional dyspepsia. Research aim: to study the effect of a product containing lyophilized lactic acid bacteria *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* strain 9702 (IMV B-7085) and its metabolic products on the clinical manifestations of the disease and quality of life of patients with functional dyspepsia. **Materials and methods.** Thirty-seven patients (16 men and 21 women) with functional dyspepsia were included in the study, their average age was (45.9 ± 2.5) years. The score on the Gastrointestinal Symptom Rating Scale was analyzed before treatment, after completing a 15-day course of taking the probiotic additive, which contained *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, and 15 days after the end of the course. The dynamics of quality of life was evaluated based on the analysis of the SF-36 questionnaires, completed by patients before treatment

and on day 30 of observation. Statistical calculations were performed using MedCalc® software, version 12.5.0.0. **Results.** On day 15 of taking the drug and 15 days after the end of the course, a significant (p < 0.05) decrease in the severity of clinical manifestations on the Gastrointestinal Symptom Rating Scale was found compared to the baseline. The analysis of the dynamics of responses to the SF-36 questionnaire revealed a significant increase (p < 0.05) on all scales of the physical component of health and a significant increase (p < 0.05) in social functioning on all scales of the psychological component of health on day 30 of observation. **Conclusions.** Taking a dietary supplement containing *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* strain 9702 (IMV B-7085) improves the clinical manifestations of functional dyspepsia, as evidenced by a reduction in the severity of gastrointestinal symptoms and increased quality of life of these patients.

Keywords: functional dyspepsia; *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*; Gastrointestinal Symptom Rating Scale; quality of life

УДК 616-002

Степанов Ю.М.¹, Васильєва І.О.¹, Косинська С.В.²

¹ ДУ «Інститут гастроентерології Національної академії медичних наук України», м. Дніпро, Україна

² Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Лікування НПЗП-асоційованої патології гастроудоденальної зони: клінічні випадки, вибір терапії, ефективність

Резюме. Розглянуто застосування мізопростолу (простагландину E1) для лікування патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту в індивідуальних випадках. Обґрунтовано призначення препарату в різних клінічних ситуаціях. Показана клінічна ефективність лікування, добра переносимість препарату при курсовому призначенні.

Ключові слова: ерозивно-виразкові ураження гастроудоденальної зони; НПЗП-асоційовані; простагландин E1; мізопростол; препарат Гастротек

Найбільш частою гастроентерологічною патологією залишаються ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ), незважаючи на успіхи антихелікобактерної терапії [1–3]. Серед нехелікобактерних чинників, що призводять до пошкодження слизової оболонки, головне місце посідають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які водночас є однією з груп препаратів, що найчастіше призначаються в усьому світі [1–5]. Так, за останніми даними, у США на 1 виразку, пов'язану з *Helicobacter pylori* (*Hp*), припадає 3–4, пов'язаних з НПЗП [1]. Причому НПЗП-індуковані ураження на фоні їх знеболюючої дії асоціюються з більшою частотою ускладнень, зокрема кровотеч і перфорацій, що загрожують летальними випадками [1, 3, 6, 7].

НПЗП чинять пошкоджуючу дію на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту шляхом зменшення її захисних властивостей, а за рахунок антитромбоцитарної дії ацетилсаліцилової кислоти, яка застосовується в багатьох хворих, додатково виникають кровотечі [6–8]. Дія НПЗП реалізується через зменшення синтезу простагландинів шляхом пригнічення циклооксигенази (ЦОГ), що регулює їх синтез з арахідонової кислоти. Проте простагландини дають не тільки прозапальний, але й протективний ефект, зокрема гастропротективний. Розвиток НПЗП-асоці-

йованих ушкоджень ШКТ пов'язують з порушенням синтезу саме гастропротективних простагландинів (простагландин E1) у слизовій оболонці [7, 8]. Цей негативний ефект НПЗП проявляється незалежно від шляху введення препаратів, у тому числі при введенні місцево, є дані, що навіть при введенні в око (в офтальмології) [7]. Тому для профілактики й лікування таких уражень застосовують штучний аналог простагландину-1 — мізопростол [9–11], який виконує замісну дію, захищаючи СО ШКТ.

Мізопростол чинить захисну дію не тільки щодо ШКТ, але й щодо інших органів і систем, зменшуючи частоту побічних ефектів НПЗП на серцево-судинну, цереброваскулярну й ниркову систему [11].

При лікуванні НПЗП-індукованої гастропатії, як і при більшості інших ерозивно-виразкових уражень езофагогастроудоденальної зони, рекомендоване застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) [1, 2, 12–15]. Це стандартна терапія, включена до багатьох клінічних протоколів. Мізопростол додається до такої терапії для посилення цитопротективної, репаративної дії, прискорення загоєння дефектів СО шляхом пригнічення базальної, стимульованої та нічної секреції соляної кислоти, зменшення об'єму й протеолітичної активності шлункового соку і збільшення секреції бікарбонату слизу [9].

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

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

Для кореспонденції: Степанов Юрій Миронович, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: gastro@amnu.gov.ua

For correspondence: 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", Slobozhanskii ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua

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

Раніше в нашій країні не було доступного препарату мізопростолу, тоді як зараз на фармацевтичному ринку наявний вітчизняний препарат мізопростолу Гастротек® (ПРАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»), в 1 таблетці міститься 0,2 мг (200 мкг) мізопростолу. Згідно з інструкцією [16], Гастротек призначають для лікування виразки дванадцятипалої кишки, шлунка і пептичної виразки, спричиненої НПЗП, у дозі 800 мкг щодня у 2 (400 мкг, 2 таблетки) або 4 (по 1 таблетці) розподілених дозах, що приймаються зі сніданком і/або перед кожним основним вживанням їжі і перед сном. Рекомендований курс такого лікування — щонайменше 4 тижні, навіть якщо симптоматичне полегшення буде досягнуте раніше. У більшості пацієнтів виразки загоюються протягом 4 тижнів, але за необхідності лікування може тривати до 8 тижнів. Якщо виразка рецидивує, може бути призначений додатковий курс лікування. Також Гастротек застосовують з профілактичною метою — для профілактики пептичної виразки, викликаной НПЗП, у дозі 200 мкг 2 рази на добу, 3 рази на добу або 4 рази на добу. Доза підбирається індивідуально для кожного пацієнта й відповідає його клінічному стану [9, 15].

Мета: у даній роботі пропонуємо розглянути конкретні клінічні випадки, які спостерігалися у відділенні захворювань шлунка та дванадцятипалої кишки, дієтології і лікувального харчування ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», щоб з'ясувати, яким курсом і в якій дозі доцільно призначати Гастротек в індивідуальному порядку.

Клінічний випадок 1. Пацієнтка жінка, 66 р., пенсіонерка. Звернулась до ІГ НАМНУ зі скаргами на ранішні болі натще в епігастрії, тяжкість після їжі, відрижку повітрям. У молоді роки спостерігалась амбулаторно з гастродуоденітом, раніше виразок не фіксувалось. Лікувалась щорічно в санаторіях гастроентерологічного профілю. З роками виникла супутня патологія опорно-рухового апарату, яка змушувала пацієнтку часто приймати НПЗП у зв'язку з болями в спині і суглобах. Зазвичай це були препарати типу диклофенаку. Періодично приймала ІПП з метою профілактики, але не постійно. Із супутньої патології: страждає від гіпертонічної хвороби, приймає антигіпертензивні засоби.

Обстеження: зріст 165 см, вага 79 кг, індекс маси тіла 29,01 — збільшення ваги. Язик по всій поверхні обкладений густим білим нальотом. Живіт болісний при пальпації в епігастрії та пілородуоденальній зоні. Печінка дещо збільшена, + 3 см нижче від правої реберної дуги, край її закруглений. Селезінка не збільшена. При пальпації в обох надребер'ях за ходом нервових корінців фіксується болючість, що підтверджує наявність загострення патології хребта. Артеріальний тиск (АТ) 140/75 мм рт.ст., частота серцевих скорочень 68 уд/хв.

Загальний аналіз крові: Нb 123 г/л, лейкоцити $9,1 \times 10^9$ /л, ШОЕ 25 мм/год, лейкоформула: п/я 5 %, с/я 50 %, лімф. 33 %, еоз. 4 %, мон. 8 %.

Біохімічний аналіз крові: лужна фосфатаза 154 (норма до 129) од/л, глюкоза крові — 5,8 ммоль/л. АЛТ 28 од/л, АСТ 16 од/л, холестерин 6,1 ммоль/л.

За даними УЗД органів черевної порожнини — ознаки стеатозу печінки й застійних явищ у жовчному міхурі, сладж.

Методом стеатометрії уточнений ступінь стеатозу печінки: S2.

До лікування при проведенні ендоскопії з використанням відеоендоскопічної системи EVIS EXERA III з гастроскопом Olympus 190 (Японія) в антральному відділі шлунка виявлено виразку й гострі ерозії (рис. 1). Уреазний тест негативний.

Випадок розцінено як НПЗП-індуковану ерозивну гастропатію з утворенням виразки шлунка. Пацієнтку госпіталізовано з метою дообстеження й лікування.

Клінічний діагноз: хронічний гастрит, стадія загострення, ерозивний, *Hp*-негативний, НПЗП-асоційований. Виразка шлунка (антральний відділ), активна. Стеатотична хвороба печінки, стеатогепатоз, метаболічно-асоційована, S2 (за стеатометрією). Функціональний розлад жовчного міхура.

Супутня патологія: остеохондроз хребта поширений з корінцевим синдромом. Гіпертонічна хвороба II ст.

З огляду на недостатній ефект попередніх прийомів ІПП для загоєння існуючих ерозивно-виразкових уражень і запобігання виникненню наступних до терапії пантопразолом 40 мг 1 раз зранку вирішено додати Гастротек у дозі 400 мг 2 рази на день курсом 1 місяць.



Рисунок 1 — Виразка й гострі ерозії в антральному відділі шлунка

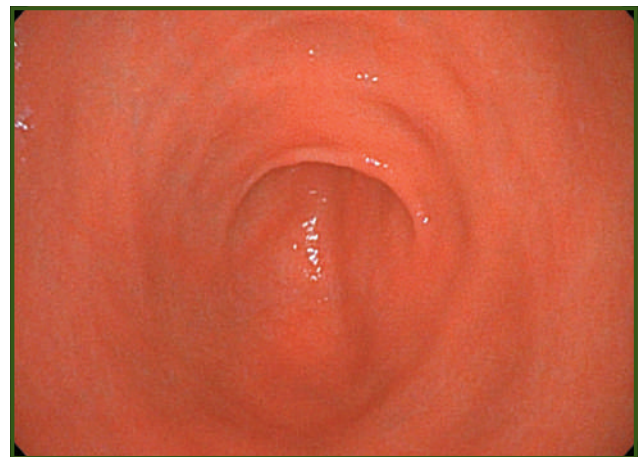


Рисунок 2 — Картина здорової слизової оболонки шлунка

Одночасно перші 4 дні приймала спазмолітики (мебеверин у дозі 1 табл. 2 рази на день) і альгінати. Пацієнтка перенесла лікування добре, без будь-яких ускладнень. Виписана в задовільному стані з рекомендацією продовжити застосування препарату до 1 місяця з ендоскопічним контролем. Надані рекомендації з лікування супутньої патології.

За результатами контрольної ендоскопії через 1 місяць після комплексного лікування із застосуванням вказаного курсу Гастротеку відзначено загоєння ерозивно-виразкових дефектів слизової оболонки шлунка (рис. 2).

Клінічний випадок 2. Хвора Л., 51 рік, надійшла після гострої кровотечі з лікарні швидкої допомоги. Скарги на періодичні болі в епігастрії, слабкість, запори.

Обстеження: стан середньої тяжкості, обумовлений загостренням захворювання. Язик обкладений білим нальотом біля кореня. Живіт болісний високо в епігастрії, навколо пупа, за ходом кишечника. Розміри печінки і селезінки в нормі. Серце, легені — без особливостей. АТ 125/70 мм рт.ст., частота серцевих скорочень 68 уд/хв.

Загальний і біохімічний аналізи крові в нормі.

УЗД органів черевної порожнини: ознаки холециститу, застійний жовчний міхур, структурні зміни підшлункової залози за типом хронічного панкреатиту.

При проведенні ендоскопії з використанням відеоендоскопічної системи EVIS EXERA III з гастроскопом Olympus 190 (Японія) виявлені активна виразка шлунка (кардіальний відділ), множинні ерозії шлунка й ерозивний рефлюкс-езофагіт (ступінь А) (рис. 3). Уреазний тест позитивний.

В анамнезі частий прийом НПЗП через головний біль, біль у суглобах. ІПП не приймала. Також 3 тижні тому хворій призначений «кардіологічний» аспірин у дозі 75 мг. Чіткого супутнього діагнозу нема, потребує консультації кардіолога. Скарг з боку живота раніше не спостерігалось. На гастроентерологічні захворювання практично не хворіла. Тиждень тому раптово з'явилась блювота кольору кавової гущі, серцебиття, різка слабкість, погане самопочуття. Госпіталізована до швидкої, де виявлена кровотеча з виразки шлунка до 2 см,

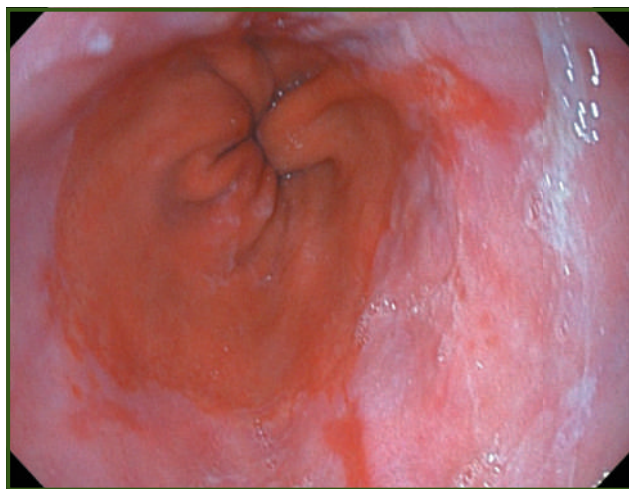


Рисунок 3 — Ерозивний рефлюкс-езофагіт

проведений ендоскопічний гемостаз, гемотрансфузії, інтенсивна терапія. Також у хворої має місце клімактеричний період, останні 2 роки відзначаються порушення менструального циклу, що також супроводжується серцебиттям, головним болем, відчуттям «припливів».

Клінічний діагноз: виразкова хвороба, вперше виявлена, активна виразка шлунка, ускладнена кровотечею, *Нр*-асоційована, ерозії шлунка. Гострий ерозивний рефлюкс-езофагіт (ГЕРХ), ерозивний рефлюкс-езофагіт, ступінь А. Супутній: ішемічна хвороба серця. Гіпертонічна хвороба. Деформуючий остеоартроз.

За стандартами хворій насамперед проведена антихелікобактерна ерадикаційна терапія. З огляду на нативність і відсутність прийому антибіотиків хворою понад 1 рік обрана потрібна терапія з амоксициліном і кларитроміцином з подальшим прийомом ІПП до загоєння виразки. До вже призначеної терапії прийнято рішення додати Гастротек у дозі 200 мкг 4 рази на день з кожним прийомом їжі й на ніч протягом 1 місяця. НПЗП відмінено.

При контрольній ендоскопії через 1,5 міс. виявлено загоєння виразки й ерозивних елементів в шлунку і стравоході. Уреазний тест негативний.

З огляду на те, що хворій доведеться застосовувати курси НПЗП, рекомендовано призначення Гастротеку з профілактичною метою в дозі 200 мкг 2 рази на добу курсами до 4 тижнів і менше, залежно від тривалості прийому ІПП. Аспірин потребує заміни на альтернативні засоби.

Переносимість препарату була доброю, побічних ефектів не було.

Клінічний випадок 3. Хворий 65 років. При надходженні основна скарга — постійна печія, запори до 2–3 діб. Болі в животі непостійні, помірні. З амбулаторної картки відомо, що спостерігався за місцем проживання. Хвороба почалась близько 15 років тому, коли був однократний епізод виразки цибулини дванадцятипалої кишки. У подальшому відзначались сезонні загострення, коли пацієнт самостійно приймав ІПП різних груп, не звертаючись до лікарів. Фактично протягом останніх 8 років пацієнт постійно боровся з печією за допомогою ІПП. Часто приймав препарати вісмуту. Остання гастроскопія, з його слів, була декілька років тому, і тоді виразки не було.

При огляді: язик вологий, обкладений білим нальотом. Живіт симетричний, незначно болісний в епігастрії. Печінка у краю ребрової дуги. Розміри селезінки в нормі. Тони серця приглушені, ритм правильний. АТ 140/85 мм рт.ст., частота серцевих скорочень 74/хв.

У загальному аналізі крові — показники в нормі. Біохімічний аналіз крові: глюкоза крові — 6,2 ммоль/л, АЛТ — 48 од/л, АСТ — 28 од/л, холестерин — 5,8 ммоль/л.

УЗД органів черевної порожнини: дифузні зміни в печінці, затухання ультразвукового сигналу до периферії, сладж у жовчному міхурі.

Стеатометрія: стеатоз печінки, ступінь 3.

При проведенні ендоскопії виявлені вогнища фовеолярної гіперплазії в тілі шлунка, поліпи фундальних залоз шлунка (поліпи Ельстера), підтверджені морфо-



Рисунок 4 — Вогнища фовеолярної гіперплазії

логічно (рис. 4). Такі зміни можуть бути пов'язані з тривалим прийомом ІПП, що спостерігалось у пацієнта.

Клінічний діагноз: хронічний гастрит, стадія загострення, з геморагічним компонентом, *Hp*-негативний. GERX, неерозивний рефлюкс-езофагіт. Стеатотична хвороба печінки, метаболічно-асоційована, стеатогепатит, з мінімальною активністю, S3 (за еластометрією). Супутній діагноз: цукровий діабет 2 типу, компенсований.

Вибір тактики лікування зумовлений негативними наслідками довгострокового прийому різних ІПП за даними ендоскопічного дослідження і морфологічних змін у шлунку. Вирішено поступово відійти від прийому ІПП і застосувати препарат Гастротек у дозі 400 мкг 2 рази на день курсом 1 місяць з одночасним прийомом прокінетика. Паралельно при епізодах печії пацієнт приймав альгінат. З шостої доби — тільки Гастротек. Інтенсивність печії почала зменшуватись, і вона зникла зовсім на другому тижні лікування. При контрольному огляді через 1 міс. симптом печії практично нівельований. З урахуванням того, що повністю відмовитись від ІПП, скоріше за все, не вдасться, пацієнту запропоновано переривчастий режим застосування ІПП з періодичною заміною на Гастротек для припинення побічних ефектів ІПП.

Обговорення

При НПЗП-гастропатіях, згідно з рекомендаціями з профілактики й лікування НПЗП-індукованих гастропатій Української гастроентерологічної асоціації (2017) [17], проводиться оцінка їх ризику ще до призначення НПЗП. При високому ризику рекомендовано тривалий прийом разом з НПЗП гастропротективних препаратів, насамперед ІПП.

У клінічному випадку 1 хвора входить у групу високого ризику НПЗП-гастропатій (вік понад 65 років, наявність попередніх захворювань гастродуоденальної зони, тривале застосування НПЗП, наявність артеріальної гіпертензії), отже, потребує одночасної тривалої гастропротективної терапії. Разом з тим у даному випадку на фоні прийому ІПП, хоча й нерегулярного, незважаючи на відсутність *Hp* як одного з основних ульцерогенних факторів, все одно виникли гастродуоденальні

ерозивно-виразкові ураження. У зв'язку з чим необхідне посилення гастропротективної терапії. З цією метою обрано саме Гастротек, що пов'язано з його здатністю заміщати дію простагландину, яка порушується прийомом НПЗП, адже патогенез виразки саме такий. Для оптимізації режиму прийому препарату обрано найбільш «пересічний» прийом препарату, по 200 мг 3 рази, що покращує комплаєнс пацієнта. Курс лікування 1 міс. сприяв загоєнню ерозивно-виразкового ураження.

У клінічному випадку 2 ризик НПЗП-гастропатії помірний, зумовлений одночасним поєднанням НПЗП [17]. На жаль, клінічно часто спостерігається саме такий результат поєднання НПЗП, коли хворий приймає один НПЗП, а ще додається другий, що має фатальні наслідки і провокує кровотечі.

Виявлено хелікобактерну інфекцію, що чинить ульцерогенну дію.

Також привертає увагу, що у хворої має місце клімактеричний період, отже, знижується рівень естрогенів, які також відіграють гастропротективну роль.

Тому хворій відмінено аспірин, рекомендовано максимального рідкий прийом НПЗП. Проведена ерадикаційна терапія, що має значний вплив на профілактику ерозивно-виразкових уражень. У зв'язку зі зменшенням гастропротекції, зумовленим прийомом НПЗП і зниженням рівня естрогенів, доданий Гастротек у максимальній дозі 200 мг 4 рази з подальшим профілактичним прийомом.

У клінічному випадку 3 Гастротек запропоновано як альтернативну терапію ІПП для профілактики й лікування ерозивних уражень, не асоційованих з НПЗП. Вибір тактики лікування зумовлений негативними наслідками прийому різних ІПП, що викликало формування поліпів фундальних залоз. Чи можлива реальна заміна їх на Гастротек (мізопростол) з добрим клінічним ефектом? Практичний досвід показав, що в цьому випадку Гастротек був ефективний і дав змогу на деякий час відмовитись від ІПП. Хоча, безумовно, пацієнт повернеться до прийому ІПП у більш безпечному переривчастому режимі з періодичною заміною на Гастротек.

Висновки

НПЗП-асоційовані ураження ШКТ є нагальною проблемою гастроентерології. З урахуванням їх фатальних наслідків рекомендується індивідуальний підхід до лікування кожного хворого. Додавання мізопростолу (Гастротек) дозволяє зменшити прийом ІПП та їх побічні ефекти. Це новий прогресивний погляд з іншого боку на давно відому проблему лікування ерозивно-виразкових змін у шлунково-кишковому тракті.

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

Інформація про фінансування. Для написання даної роботи не надавалися спеціальні гранти від будь-яких організацій.

Внесок авторів. Степанов Ю.М. — концепція та дизайн статті, корегування обговорення та висновків; Васильєва І.О. — опис клінічних випадків, підбір рисун-

ків, курація пацієнтів; Косинська С.В. — корегування й написання статті, корекція лікування пацієнтів, написання обговорення, резюме, вступу, підбір літературних джерел. Автори дякують лікарям-ендоскопістам О.В. Симоновій, Н.В. Пролом за надання ілюстрацій.

Список літератури

1. McConaghy JR, Decker A, Nair S. Peptic Ulcer Disease and *H. pylori* Infection: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician*. 2023;107(2):165-172.
2. Laucirica I, García Iglesias P, Calvet X. Peptic ulcer. *Med Clin (Barc)*. 2023;161(6):260-266. doi: 10.1016/j.medcli.2023.05.008.
3. Azhari H et al. The Global Incidence of Peptic Ulcer Disease Is Decreasing Since the Turn of the 21st Century: A Study of the Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD). *Am J Gastroenterol*. 2022;117(9):1419-1427. doi: 10.14309/ajg.0000000000001843.
4. Zazzara MB et al. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med*. 2021;12(3):463-473. doi: 10.1007/s41999-021-00481-9.
5. Schnyder A, Brüngger B, Blozik E. Verschreibung von nicht-steroidalen Antirheumatika: Analyse von Abrechnungsdaten der OKP [Frequency of Prescription of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: Analysis of Compulsory Health Insurance Billing Data]. *Praxis (Bern 1994)*. 2022;111(5):274-282. doi: 10.1024/1661-8157/a003854.
6. Haghbin H et al. Risk of Gastrointestinal Bleeding with Concurrent Use of NSAID and SSRI: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2023;68(5):1975-1982. doi: 10.1007/s10620-022-07788-y.
7. Van Vertloo LR, Terhaar HM, Viall AK, Allbaugh RA. Retrospective evaluation of the incidence of gastrointestinal bleeding in dogs receiving ophthalmic nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Ophthalmol*. 2023;26(6):560-564. doi: 10.1111/vop.13145.
8. Bourgeois S et al. Genome-Wide association between *EYAI* and Aspirin-induced peptic ulceration. *EBioMedicine*. 2021;74:103728. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103728.
9. Krugh M, Maani CV. Misoprostol. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2023.
10. Taha AS, McCloskey C, McSkimming P, McConnachie A. Misoprostol for small bowel ulcers in patients with obscure bleeding taking aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs (MASTERS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2018;3(7):469-476. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30119-5.
11. Munger MA et al. Reduced risk of NSAID-Induced adverse events with concomitant use of misoprostol (MICRO study). *Pharmacotherapy*. 2022;42(7):540-548. doi: 10.1002/phar.2708.
12. Kim GH. Proton Pump Inhibitor-Related Gastric Mucosal Changes. *Gut Liver*. 2021;15(5):646-652. doi: 10.5009/gnl20036.
13. Malik TF, Gnanapandithan K, Singh K. Peptic Ulcer Disease. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2023.
14. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1334-1342. doi: 10.1053/j.gastro.2021.12.247.
15. Azer SA, Reddivari AKR. Reflux Esophagitis. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2023.
16. Гастротек, інструкція. <https://compendium.com.ua/dec/550030/713256>.
17. Анохіна Г.А. та ін. Рекомендації Української гастроентерологічної асоціації лікарям первинної та вторинної ланки охорони здоров'я з профілактики та лікування НПЗП-індукованих гастропатій. Затверджено на з'їзді гастроентерологів України 28 вересня 2017 року. Київ, 2017. 6 с.
18. Yang X et al. Estrogen and estrogen receptors in the modulation of gastrointestinal epithelial secretion. *Oncotarget*. 2017;8:97683-97692. doi: 10.18632/oncotarget.18313.
19. Velazquez-Dohorn M et al. Case-control analysis of fundic gland polyps and proton-pump inhibitors. A pathologist's perspective. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2020;85(1):42-47. doi: 10.1016/j.rgm.2019.02.007.

Отримано/Received 13.08.2024

Рецензовано/Revised 20.09.2024

Прийнято до друку/Accepted 21.10.2024 ■

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>

Iryna Vasylieva, gastroenterologist at the Department of diseases of the stomach and duodenum, dietetics and medical nutrition, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: vasylieva.ira@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-2455-976X>

Svitlana Kosynska, PhD, Associate Professor of the Department of therapy, cardiology and family medicine of the Postgraduate Education Faculty, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: gastroorg@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-8408-6822>

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.

Funding information. No special grants from any organizations were provided for the writing of this work.

Contribution of the authors. Yu.M. Stepanov — concept and design of the article, correction of the discussion and conclusions; I.O. Vasylieva — description of clinical cases, selection of drawings, curation of patients; S.V. Kosynska — correction and writing of articles, correction of patient treatment, writing of discussion, summary, introduction, selection of literary sources. The authors thank endoscopists O.V. Simonova, N.V. Prolom for providing the illustrations.

Yu.M. Stepanov¹, I.O. Vasylieva¹, S.V. Kosynska²

¹ State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

² Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Treatment of NSAID-associated pathology of the gastroduodenal zone: clinical cases, choice of therapy, effectiveness

Abstract. The use of misoprostol (prostaglandin E1) for the treatment of pathology of the upper gastrointestinal tract in individual cases is considered. The prescription of the drug in various clinical situations is substantiated. The clinical effectiveness of the treat-

ment, the good tolerability of the drug when prescribed as a course is shown.

Keywords: erosive-ulcerative lesions of the gastroduodenal zone; NSAIDs-associated; prostaglandin E1; misoprostol; Gastrotec

УДК 616.37-073.432.19-089.163:[616.37:616.342]-006

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.4.2024.635>

Велигоцький М.М., Арутюнов С.Е., Яковцова І.І., Івахно І.В., Велигоцький О.М.
Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Можливість методів неінвазивної візуалізації в оцінці змін паренхіми підшлункової залози при пухлинах панкреатодуоденальної зони

Резюме. Актуальність. У разі новоутворень панкреатодуоденальної зони радикальним оперативним втручанням є панкреатодуоденектомія. Оцінка ступеня змін паренхіми підшлункової залози (ПЗ) на доопераційному етапі дозволить провести відповідні лікувальні та профілактичні заходи з метою зменшення частоти панкреатичної нориці. **Метою роботи** було визначити діагностичну значущість методів неінвазивної візуалізації в оцінці фіброзних змін паренхіми ПЗ у хворих з новоутвореннями панкреатодуоденальної зони. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 82 пацієнти, яким виконано панкреатодуоденектомію з приводу новоутворень панкреатодуоденальної зони. Вік пацієнтів варіював від 34 до 77 років, чоловіків — 42 (50,9 %), жінок — 40 (49,1 %). На доопераційному етапі всім хворим виконано неінвазивну візуалізацію із застосуванням мультidetекторної комп'ютерної томографії та ультразвукової зсувнохвильової еластографії в режимі Shear Wave Elastography (SWE). У післяопераційному періоді проведені гістологічні дослідження біоптатів підшлункової залози, взятих у ділянці перешийка. Комплекс морфологічних досліджень проводився на мікроскопі PrimoStar (CarlZeiss) з використанням програми AxioCam (ERc 5s). Для проведення імуногістохімічного дослідження використовували Ki-67 — маркер проліферативної активності. Реакція гладком'язового актину альфа (ГМА α) оцінювалась напівкількісним методом залежно від інтенсивності забарвлення. Використовували первинні моноклональні антитіла фірми DAKO (Данія) і ThermoScientific. **Результати.** Відповідно до застосованої морфологічної шкали Ammann's fibrosis score слабкий фіброз діагностований у 23 (28,1 %) хворих, помірний — у 22 (26,8 %) хворих, виражений фіброз — у 37 (45,1 %) хворих. При проведенні імуногістохімічного дослідження виявлено, що при відсутності та слабкому фіброзі середнє значення Ki-67 становило ($6,4 \pm 2,3$), тоді як при помірному фіброзі — ($16,1 \pm 2,5$) ($p < 0,05$ порівняно зі слабким фіброзом), при вираженому фіброзі середній показник Ki-67 становив ($18,3 \pm 2,4$) ($p < 0,05$ порівняно зі слабким фіброзом). За результатами кореляційного аналізу встановлено сильний позитивний зв'язок експресії ГМА α та стромального Ki-67 ($r = 0,75$, $p < 0,001$). У пацієнтів, у яких виявлено в післяопераційному періоді слабкий фіброз ПЗ, нативна щільність паренхіми ПЗ на доопераційному етапі була в 1,5 раза ($p < 0,001$) меншою, ніж в групі пацієнтів з помірним фіброзом, та в 1,9 раза ($p < 0,001$) — порівняно з групою хворих з вираженим фіброзом ПЗ. За даними SWE, значення модуля Юнга, що характеризує жорсткість паренхіми ПЗ, було найвищим при вираженому фіброзі і становило ($8,55 \pm 1,75$) кПа, що в 2,2 раза ($p < 0,001$) перевищувало цей показник при слабкому та в 1,3 раза ($p < 0,01$) — при помірному фіброзі ПЗ. За результатами кореляційного аналізу встановлені прямі сильні кореляції модуля Юнга з рівнем стромального Ki-67, ГМА α та бальною шкалою Ammann's fibrosis score, а також виявлені позитивні кореляційні зв'язки середньої сили нативної щільності ПЗ з морфологічними показниками. **Висновки.** Як діагностичні критерії оцінки фіброзу ПЗ у хворих з новоутвореннями панкреатодуоденальної зони в доопераційному періоді можуть бути застосовані такі показники неінвазивної діагностики, як жорсткість паренхіми за результатами SWE (чутливість 90,9 %, специфічність 81,2 %) і нативна щільність за даними комп'ютерної томографії (чутливість 69,7 %, специфічність 87,5 %).

Ключові слова: панкреатодуоденектомія; фіброз підшлункової залози; діагностика; зсувнохвильова еластографія; комп'ютерна томографія

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

Для кореспонденції: Арутюнов Сергій Едуардович, кандидат медичних наук, доцент, кафедра хірургії № 1, Харківський національний медичний університет, просп. Науки, 4, м. Харків, 61022, Україна; e-mail: adnor74@gmail.com; тел.: +380 (50) 781-91-69
For correspondence: Serhii Arutyunov, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery 1, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: adnor74@gmail.com; phone: +380 (50) 781-91-69

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

Вступ

У разі новоутворень панкреатодуоденальної зони (ПДЗ) радикальним оперативним втручанням є панкреатодуоденектомія (ПДЕ) [1]. Пацієнти з пухлинами ПДЗ мають різний діапазон змін структури паренхіми підшлункової залози (ПЗ): від м'якої інфільтрованої до фіброзно зміненої [2]. На розвиток фіброзу паренхіми ПЗ має великий вплив локалізація і генез пухлини, наявність панкреатичної гіпертензії [3]. Рівень панкреатичної гіпертензії вищий у разі протокової аденокарциноми, ніж у разі пухлин великого дуоденального сосочка і термінального відділу холедоха. На тлі панкреатичної гіпертензії виникає фіброзування дрібних гілок протокової системи та паренхіми ПЗ, що призводить до збільшення ступеня фіброзу паренхіми ПЗ [4].

Оцінка ступеня змін паренхіми ПЗ важлива для хірурга, який виконує ПДЕ. При цьому оцінка паренхіми ПЗ під час хірургічного дослідження ґрунтується на тактильних відчуттях, досвіді хірурга і може бути упередженою та необ'єктивною [5].

Відомо, що частота розвитку панкреатичної нориці залежить від вираженості структурних змін паренхіми ПЗ [6]. Є роботи, в яких з'ясовано, що при «м'якій» ПЗ збільшується частота післяопераційних ускладнень, і насамперед панкреатичної нориці [7, 8]. Низка пацієнтів із пухлинами ПДЗ надходять із тривалою механічною жовтяницею, з високими цифрами білірубіну, холангітом, що в поєднанні з «м'якою» ПЗ збільшує частоту розвитку панкреатичної нориці. Морфологічні дослідження дають інформацію в післяопераційному періоді про диференціювання пухлини, ступінь фіброзних змін паренхіми ПЗ [9]. При цьому хірургу необхідна інформація на доопераційному етапі про стан паренхіми ПЗ з виявленням групи пацієнтів з високим ризиком розвитку панкреатичної нориці, що дає змогу вжити відповідних лікувальних та профілактичних заходів з метою зменшення частоти післяопераційних ускладнень [10, 11]. Тому пошук неінвазивних критеріїв оцінки структурних змін ПЗ на доопераційному етапі та визначення їх діагностичної значущості має важливе науково-прикладне значення.

Мета дослідження: визначити діагностичну значущість методів неінвазивної візуалізації в оцінці фіброзних змін паренхіми ПЗ у хворих з новоутвореннями ПДЗ.

Матеріали та методи

У дослідження включено 82 пацієнти, яким виконано ПДЕ з приводу новоутворень ПДЗ: рак голівки ПЗ — у 58 (70,7 %) хворих, рак великого дуоденального сосочка — у 15 (18,3 %), рак дистального відділу холедоха — у 3 (3,7 %), хронічний голівчастий псевдотуморозний панкреатит — у 4 (4,9 %), муцинозна кістозна карцинома — у 1 (1,2 %), нейроендокринна пухлина голівки ПЗ (G1) — 1 (1,2 %). Вік пацієнтів варіював від 34 до 77 років, чоловіків — 42 (50,9 %), жінок — 40 (49,1 %).

На доопераційному етапі всім хворим виконано неінвазивну візуалізацію із застосуванням мультимодальної комп'ютерної томографії та ультразвукової фіброеластографії. Використання комп'ютерної томографії дало змогу визначити зміни структури паренхіми

ПЗ шляхом оцінки нативної її щільності. Ультразвукова зсувнохвильова еластографія в режимі Shear Wave Elastography (SWE) (на УЗД-апараті Soneus P5 фірми «Ультрасайн») використовувалася для оцінки жорсткості паренхіми ПЗ (показник — модуль Юнга).

У післяопераційному періоді проведено гістологічні дослідження біоптатів ПЗ, взятих у ділянці перешийка. Комплекс морфологічних досліджень проводився на мікроскопі PrimoStar (CarlZeiss) з використанням програми AxioCam (ERc 5s). Ступінь фіброзу визначали згідно з Ammann's fibrosis score [3], коли від 1 до 6 оцінювався перилобулярний та інтралобулярний фіброз окремо з наступною сумациєю чисел двох компонентів: слабкий фіброз — 0–4 бали, помірний фіброз — 5–8 балів, виражений фіброз — 9–12 балів. Для проведення імуногістохімічного дослідження використовували Ki-67 (моноклональне антитіло, клон SP6, ThermoScientific, 1 : 400) — маркер проліферативної активності. Реакція гладком'язового актину альфа (ГМА α) оцінювалася напівкількісним методом залежно від інтенсивності забарвлення: 0 — відсутність реакції, 1 — слабка, 2 — помірна, 3 — виражена реакція. Використовували первинні моноклональні антитіла фірми DAKO (Данія) і ThermoScientific.

Статистичну обробку виконано на персональному комп'ютері за допомогою стандартного пакета прикладних програм Statistica 6.0 та MedCalc. Кількісні показники у роботі наведено як середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm SD$), нормальність розподілу кількісних ознак аналізували за допомогою тесту Шапіро — Уїлка. Порівняння середніх значень показників проводили за допомогою t-критерію Стьюдента. Взаємозв'язки між отриманими даними оцінювали за допомогою кореляційного аналізу за Спірменом з розрахунком коефіцієнта кореляції (r) та рівня вірогідності (p). Критичний рівень статистичної значущості в роботі прийнято за 0,05.

Результати

Відповідно до застосованої морфологічної шкали Ammann's fibrosis score слабкий фіброз (0–4 бали) діагностований у 23 (28,1 %) хворих (рис. 1), помірний (5–8 балів) — у 22 (26,8 %) хворих, виражений фіброз (9–12 балів) — у 37 (45,1 %) хворих (рис. 2).

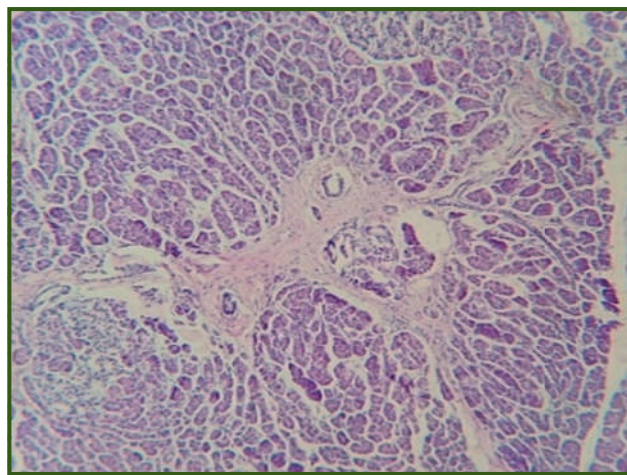


Рисунок 1 — Слабкий фіброз ПЗ перилобулярної локалізації

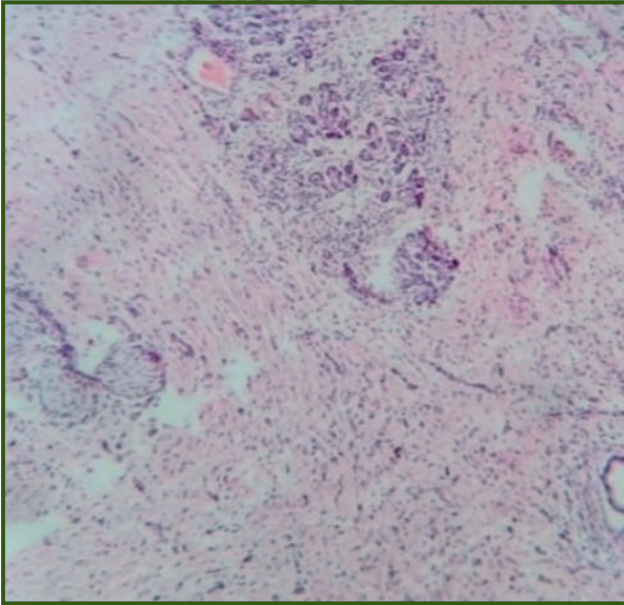


Рисунок 2 — ПЗ з вираженим фіброзом, значним заміщенням паренхіми сполучною тканиною

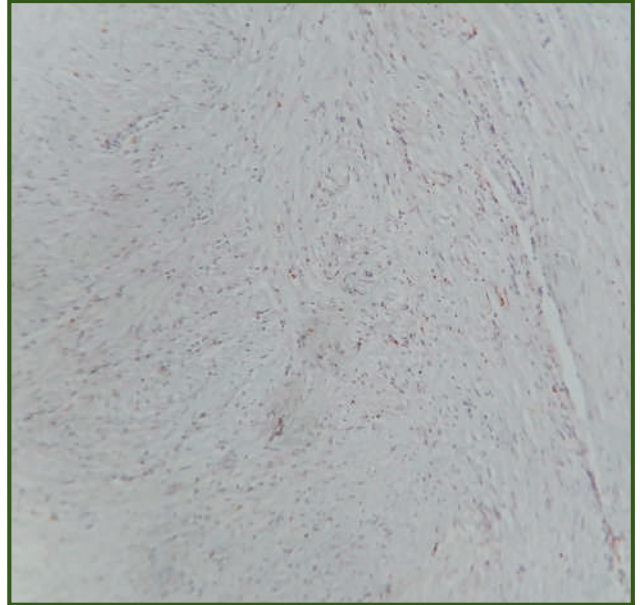


Рисунок 3 — Виражена ядерна експресія Ki-67 у клітинах строми ділянки фіброзу ПЗ

При проведенні імуногістохімічного дослідження виявлено, що при відсутності та слабкому фіброзі середнє значення Ki-67 становило $(6,4 \pm 2,3)$, тоді як при помірному фіброзі — $(16,1 \pm 2,5)$ ($p < 0,05$ порівняно зі слабким фіброзом). Водночас при вираженому фіброзі середній показник Ki-67 становив $(18,3 \pm 2,4)$, що є дещо більшим, ніж при помірному фіброзі ПЗ ($p = 0,50$) (рис. 3).

Експресія ГМАα в здорових тканинах була відсутня або визначалась вогнищево в окремих ПЗК навколо проток та у міжчасточкових перетинках. У ділянках сполучнотканинних прошарків при перидуктальному фіброзі чи при пластинчато-ламінарному фіброзі з ши-

рокими паралельно орієнтованими сполучнотканинними волокнами експресія ГМАα теж зростала за рахунок появи великої кількості активованих ПЗК та міофібробластів, що розташовувались продольно до колагенових волокон сполучнотканинних прошарків (рис. 4).

Більш виражений фіброз з появою сполучнотканинних інтраацинарних септ та широким перидуктальним заміщенням паренхіми ПЗ супроводжувався ще більшим рівнем експресії ГМАα через подальше наростання проліферації та синтез активованих ПЗК та міофібробластів. Розподіл хворих за реакцією ГМАα залежно від ступеня фіброзу ПЗ показано на рис. 5.

За результатами кореляційного аналізу встановлено сильний позитивний зв'язок експресії ГМАα та стромального Ki-67 ($r = 0,75, p < 0,001$) (рис. 6).

На наступному етапі проведено оцінку методів неінвазивної візуалізації залежно від ступеня фіброзних змін паренхіми ПЗ. Так, за даними комп'ютерної томографії встановлено, що у пацієнтів, у яких виявлено в

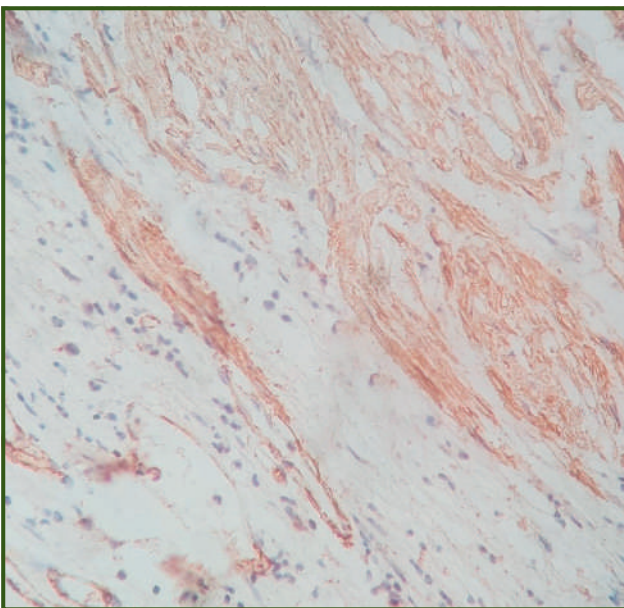


Рисунок 4 — Цитоплазматична експресія гладком'язового актину альфа у міофібробластах ділянки фіброзу ПЗ

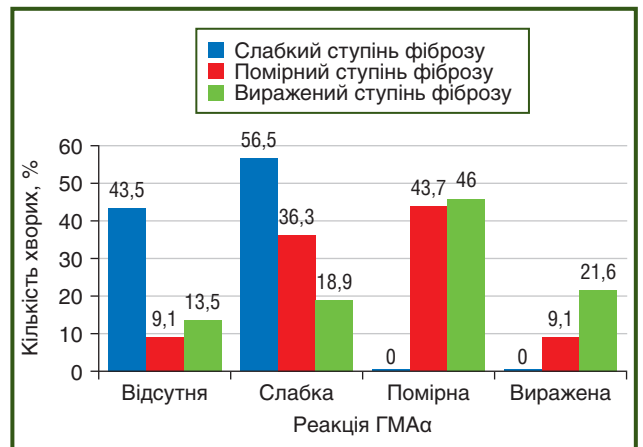


Рисунок 5 — Розподіл хворих за реакцією ГМАα залежно від ступеня фіброзу ПЗ

післяопераційному періоді слабкий фіброз ПЗ, нативна щільність паренхіми ПЗ на доопераційному етапі була в 1,5 раза ($p < 0,001$) меншою, ніж в групі пацієнтів з помірним фіброзом, та в 1,9 раза ($p < 0,001$) — порівняно з групою хворих з вираженим фіброзом ПЗ (табл. 1).

За даними SWE, значення модуля Юнга, що характеризує жорсткість паренхіми ПЗ, було найвищим при вираженому фіброзі і становило ($8,55 \pm 1,75$) кПа, що в 2,2 раза ($p < 0,001$) перевищувало цей показник при слабкому та в 1,3 раза ($p < 0,01$) — при помірному фіброзі ПЗ.

Результати кореляційного аналізу між морфологічними показниками та даними комп'ютерної томографії і SWE наведено в табл. 2.

За результатами кореляційного аналізу встановлені прямі сильні кореляції модуля Юнга з рівнем стромального Ki-67, ГМАα та бальною шкалою Ammann's fibrosis score, а також виявлені позитивні кореляційні зв'язки середньої сили нативної щільності ПЗ з морфологічними показниками.

При проведенні ROC-аналізу встановлено, що значення показника нативної щільності понад 25 HU з чутливістю 77,3 % вказує на розвиток фіброзу ПЗ (рис. 7).

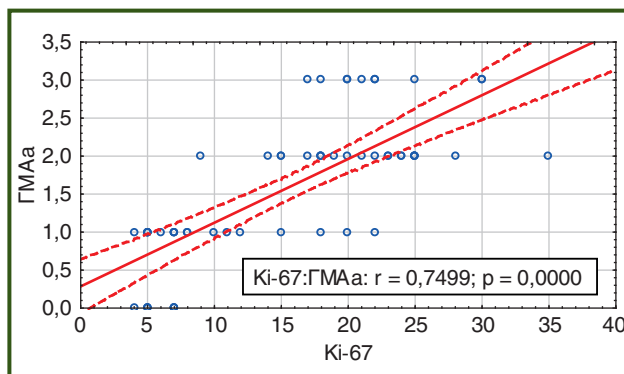


Рисунок 6 — Пряма кореляційна залежність між рівнем експресії стромального Ki-67 та експресією ГМАα

Крім того, проведення ROC-аналізу дало змогу визначити валідність жорсткості паренхіми ПЗ у виявленні фіброзних змін паренхіми ПЗ (рис. 6). З чутливістю 90,9 % при значенні модуля Юнга понад 4,56 кПа у хворого можна діагностувати фіброз ПЗ, а за значенням площі під ROC-кривою цей діагностичний критерій відповідає високій якості діагностичної моделі (рис. 8).

Таблиця 1 — Характеристика показників неінвазивної візуалізації залежно від ступеня фіброзних змін паренхіми ПЗ у хворих з новоутвореннями ПДЗ, $M \pm SD$

Показник, одиниця вимірювання	Ступінь фіброзу ПЗ			Рівень статистичної значущості (ANOVA)
	слабкий	помірний	виражений	
Нативна щільність, HU	19,22 ± 3,83	29,55 ± 4,68	36,57 ± 5,48	F = 90,7; p < 0,001
Модуль Юнга, кПа	3,83 ± 0,33	6,46 ± 0,88	8,55 ± 1,75	F = 97,1; p < 0,001

Таблиця 2 — Результати кореляційного аналізу між морфологічними показниками та даними комп'ютерної томографії і SWE у хворих з новоутвореннями ПЗ

Показники неінвазивної діагностики паренхіми ПЗ	Морфологічні показники					
	Бал за Ammann's fibrosis score		Стромальний Ki-67		ГМАα	
	r	p	r	p	r	p
Нативна щільність, HU	0,641	< 0,001	0,671	< 0,001	0,502	< 0,001
Модуль Юнга, кПа	0,738	< 0,001	0,737	< 0,001	0,688	< 0,001

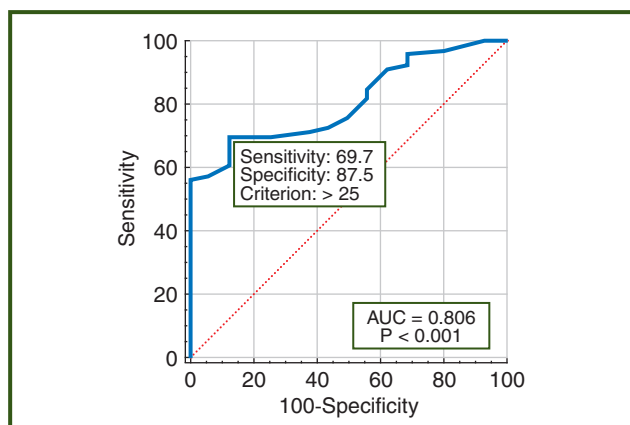


Рисунок 7 — ROC-крива діагностичної значущості нативної щільності за даними комп'ютерної томографії щодо виявлення фіброзу ПЗ у хворих з новоутвореннями ПДЗ

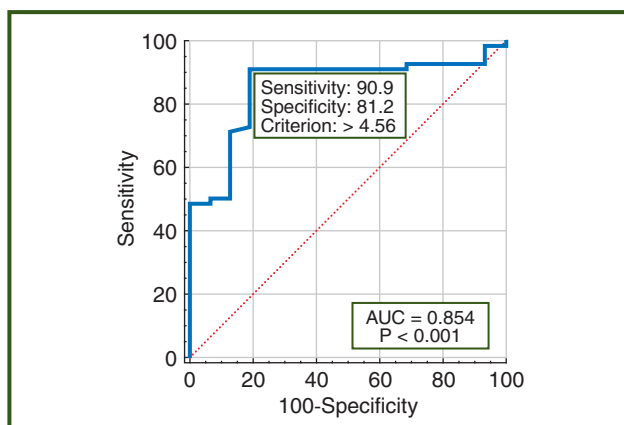


Рисунок 8 — ROC-крива діагностичної значущості жорсткості паренхіми ПЗ за модулем Юнга щодо виявлення фіброзу ПЗ у хворих з новоутвореннями ПДЗ

Обговорення

Частота розвитку післяопераційних ускладнень, зокрема панкреатичної нориці, після панкреатодуоденектомії може залежати від ступеня фіброзних змін ПЗ, ліпоматозу, атрофії паренхіми.

Для оцінки структури паренхіми ПЗ широко застосовується як інтраопераційна оцінка, так і післяопераційні морфологічні дослідження. Інтраопераційна оцінка змін структури паренхіми ПЗ залежить від досвіду хірурга та кількості виконаних ПДЕ, допомагає вибрати методику панкреатоєюноанастомозу, але є суб'єктивною оцінкою.

Морфологічні дослідження, які проводяться в післяопераційному періоді після ПДЕ, застосовуються як для визначення диференціювання пухлини ПЗ, наявності ураження лімфовузлів, так і для оцінки ступеня фіброзних змін паренхіми ПЗ. Морфологічні дослідження паренхіми ПЗ найточніше характеризують зміни її паренхіми — ступінь фіброзних змін, ліпоматозу, атрофії паренхіми. Результати морфологічних досліджень хірург отримує в післяопераційному періоді.

Ступінь ризику розвитку панкреатичної нориці в післяопераційному періоді визначається не тільки станом паренхіми ПЗ, а й наявністю механічної жовтяниці, холангіту. Пацієнти з «м'якою», інфільтрованою ПЗ в поєднанні з механічною жовтяницею з високими цифрами білірубіну є групою найбільш високого ризику розвитку панкреатичної нориці і тому потребують проведення лікувальних заходів у доопераційному періоді.

Отримання інформації про зміни структури ПЗ в доопераційному періоді допоможе розробити алгоритм профілактичних і лікувальних заходів для зменшення частоти розвитку панкреатичної нориці.

Тому один із векторів наших досліджень був спрямований на пошук предикторів, що характеризують паренхіму ПЗ, які визначалися на доопераційному етапі. За даними літератури, для доопераційної неінвазивної візуалізації змін паренхіми ПЗ використовуються комп'ютерна томографія та УЗД [12].

За даними низки авторів, застосування комп'ютерної томографії з визначенням фракції позаклітинного об'єму має високу діагностичну точність у визначенні ступеня фіброзу паренхіми ПЗ, що підтверджується даними гістологічних досліджень [13]. За даними інших авторів, при виконанні комп'ютерної томографії оцінювалися кількісні характеристики перфузії крові у ПЗ з визначенням ступеня кровотоку, при цьому зниження артеріального кровотоку і збільшення часу проходження крові корелювало зі збільшенням ступеня фіброзу [14].

Серед методів УЗД для визначення змін структури ПЗ застосовують ендоскопічну ультрасонографію та ультразвукову еластографію [15, 16]. Для оцінки ступеня фіброзних змін паренхіми ПЗ з оцінкою ступеня жорсткості паренхіми ПЗ застосовується метод ультразвукової зсувнохвильової еластографії в режимі Shear Wave Elastography (SWE) [17, 18].

Результати наших досліджень показали, що неінвазивна візуалізація із застосуванням комп'ютерної томографії та фіброеластографії дозволяє доопераційно визначити зміни структури паренхіми ПЗ і виділити

наступні параметри для їх характеристики: нативну щільність і ступінь жорсткості паренхіми ПЗ.

Застосування методів неінвазивної візуалізації показало такі результати: за даними комп'ютерної томографії встановлено, що у пацієнтів, у яких виявлено в післяопераційному періоді слабкий фіброз ПЗ, нативна щільність паренхіми ПЗ на доопераційному етапі була в 1,5 раза ($p < 0,001$) меншою, ніж в групі пацієнтів з помірним фіброзом, та в 1,9 раза ($p < 0,001$) — порівняно з групою хворих з вираженим фіброзом ПЗ. За даними SWE, значення модуля Юнга, що характеризує жорсткість паренхіми ПЗ, у хворих в післяопераційному періоді було найвищим при вираженому фіброзі і становило $(8,55 \pm 1,75)$ кПа, що в 2,2 раза ($p < 0,001$) перевищувало цей показник при слабкому та в 1,3 раза ($p < 0,01$) — при помірному фіброзі ПЗ.

Для визначення діагностичної значущості методів неінвазивної доопераційної візуалізації в оцінці паренхіми ПЗ інший вектор наших досліджень був спрямований на визначення сили кореляційних зв'язків між параметрами неінвазивної діагностики та даними морфологічних досліджень.

Встановлені прямі сильні кореляції модуля Юнга з рівнем стромального Ki-67, гладком'язового актину альфа та бальною шкалою Ammann's fibrosis score, а також виявлені позитивні кореляційні зв'язки середньої сили нативної щільності ПЗ з морфологічними показниками.

Отримані дані вказують на доцільність застосування неінвазивних методів діагностики стану ПЗ на доопераційному етапі для визначення ступеня фіброзних змін паренхіми ПЗ, що сприятиме вибору персоналізованої хірургічної тактики у хворих з новоутвореннями ПДЗ.

Висновки

1. У хворих з новоутвореннями ПДЗ зі збільшенням ступеня фіброзу ПЗ відзначено вірогідне підвищення рівня Ki-67 та експресії ГМАα ($p < 0,05$), а також статистично значуще збільшення параметрів неінвазивної візуалізації (жорсткості паренхіми ПЗ в 2,2 раза ($p < 0,001$) та її нативної щільності в 1,9 раза ($p < 0,01$)).

2. Як діагностичні критерії оцінки фіброзу ПЗ у хворих в доопераційному періоді можуть бути застосовані такі показники неінвазивної діагностики, як жорсткість паренхіми за SWE (чутливість 90,9 %, специфічність 81,2 %) і нативна щільність (чутливість 69,7 %, специфічність 87,5 %).

3. Встановлені кореляційні зв'язки між даними неінвазивної діагностики та показниками морфологічних досліджень у пацієнтів з пухлинами ПДЗ вказують на доцільність застосування на доопераційному етапі комп'ютерної томографії та зсувнохвильової еластографії для оцінки структурних змін паренхіми ПЗ, що дозволяє прогнозувати можливі післяопераційні ускладнення, корегувати вибір методу операції і проводити лікувальні та профілактичні заходи на доопераційному етапі.

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

Інформація про фінансування. Дослідження виконувалося в рамках науково-дослідної роботи «Діагностика та хірургічне лікування морфофункціональних порушень прохідності органів панкреатодуоденальної зони» (номер держреєстрації 0122U000024). Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у цьому дослідженні.

Внесок авторів. Велигоцький М.М. — концепція та дизайн дослідження; Арутюнов С.Е. — аналіз даних інструментальних та морфологічних досліджень, оформлення статті; Яковцова І.І. — концепція та дизайн морфологічного дослідження; Івахно І.В. — аналіз даних морфологічних досліджень; Велигоцький О.М. — концепція та дизайн дослідження.

Список літератури

1. A score model based on pancreatic steatosis and fibrosis and pancreatic duct diameter to predict postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / G. Xingjun et al. *BMC Surgery*. 2019. Vol. 19(1). P. 75–83. doi: 10.1186/s12893-019-05.
2. A simple preoperative stratification tool predicting the risk of postoperative pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / H. Lapslyshyn et al. *Pancreatology*. 2020. Vol. 21(5). P. 957–964. doi: 10.1016/j.pan.2021.03.009.
3. Ammann R.W., Heitz P.U., Kloppel L.G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. *Gastroenterology*. 1996. Vol. 111(1). P. 224–231. doi: 10.1053/gast.1996.v111.pm8698203.
4. Molecular Mechanism of Pancreatic Stellate Cells Activation in Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer / G. Jin et al. *J Cancer*. 2020. Vol. 11(6). P. 1505–1515. doi: 10.7150/jca.38616.
5. Beger H.G. Benign tumors of the pancreas-radical surgery versus parenchyma-sparing local resection — the challenge facing surgeons. *J. Gastrointest. Surg.* 2018. Vol. 22(3). P. 562–566. doi: 10.1007/s11605-017-3644-2.
6. Методи профілактики виникнення панкреатичної норичі після панкреатодуоденектомії / В.М. Кочак та ін. *Клінічна хірургія*. 2022. Т. 89. № 3–4. С. 18–24. doi: 10.26779/2522-1396.2022.3-4.18.
7. Pancreatic CT density is an optimal imaging biomarker for earlier detection of malignancy in the pancreas with intraductal papillary mucinous neoplasm / D. Yamada et al. *Pancreatology*. 2022. Vol. 22(4). P. 488–496. doi: 10.1016/j.pan.2022.03.016.
8. Perioperative acinar cell count method works well in the prediction of postoperative pancreatic fistula and other postoperative compli-

cations after pancreatoduodenectomy / V. Teranen et al. *Pancreatology*. 2021. Vol. 21(2). P. 487–493. doi: 10.1016/j.pan.2021.01.005.

9. Alpha Smooth Muscle Actin (α SMA) Immunohistochemistry Use in the Differentiation of Pancreatic Cancer from Chronic Pancreatitis / K. Winter et al. *J Clin Med*. 2021. Vol. 10(24). P. 5804. doi: 10.3390/jcm10245804.

10. Pancreatic ultrasound elastography is not useful to predict the risk of pancreatic fistulas after pancreatic resection / G. Marasco et al. 2020. Vol. 72(4). P. 1081–1087. doi: 10.1007/s13304-020-00748-z.

11. Role of ultrasound shear wave elastography in preoperative prediction of pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy / N. Sushma et al. *Pancreatology*. 2020. Vol. 20(8). P. 1764–1769. doi: 10.1016/j.pan.2020.10.047.

12. Велигоцький М.М., Арутюнов С.Е., Велигоцький О.М., Холод Ю.А. Роль методик неінвазивної доопераційної візуалізації у прогнозуванні ризику розвитку панкреатичної норичі при пухлинах панкреатодуоденальної зони. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2023. Т. 31. № 4. С. 285–302. doi: 10.46879/ukroj.4.2023.285-302.

13. Pancreatic fibrosis by extracellular volume fraction using Contrast-enhanced computed tomography and relationship with pancreatic cancer / H. Fukui et al. *Eur J Radiol*. 2022. No 156. P. 110522. doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110522.

14. Pancreatic perfusion data and post-pancreatoduodenectomy outcomes / M. Sugimoto et al. *J Surg Res*. 2015. Vol. 194(2). P. 441–449. doi: 10.1016/j.jss.2014.11.046.

15. Pancreatic parenchymal changes seen on endoscopic ultrasound are dynamic in the setting of fatty pancreas: A short-term follow-up study / A. Muftah et al. *Pancreatology*. 2022. Vol. 22(6). P. 1187–1194. doi: 10.1016/j.pan.2022.10.006.

16. Endoscopic ultrasound elastography for small solid pancreatic lesions with or without main pancreatic duct dilatation / K. Kataoka et al. *Pancreatology*. 2021. Vol. 21(2). P. 451–458. doi: 10.1016/j.pan.2020.12.012.

17. Еластографія зсувної хвилі в оцінці морфологічних змін підшлункової залози при хронічному панкреатиті / О.М. Бабій та ін. *Клінічна хірургія*. 2019. Т. 86. № 1. С. 10–12. doi: 10.26779/2522-1396.2019.01.10.

18. Intraoperative Ultrasound Elastography Is Useful for Determining the Pancreatic Texture and Predicting Pancreatic Fistula After Pancreatoduodenectomy / Y. Kawabata et al. *Pancreas*. 2020. Vol. 49(6). P. 799–805. doi: 10.1097/MPA.0000000000001576.

Отримано/Received 04.10.2024

Рецензовано/Revised 15.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 24.10.2024 ■

Information about authors

Mykola Veligotsky, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Surgery 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: veligotsky.nn@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2488-0295>
Serhii Arutyunov, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: adnor74@gmail.com; phone: +380 (50) 781-91-69; <https://orcid.org/0000-0002-7541-2777>

Iryna Yakovtsova, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medical Examination, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: docpathomorph@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1027-9215>

Ihor Ivakhno, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medical Examination, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: igorv.ivakhno@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5229-0068>

Oleksiy Veligotskiy, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Surgery 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: a.n.veligotsky@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3448-5101>

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

Information about funding. The work was performed within the framework of the research work “Diagnosis and surgical treatment of morphofunctional disorders of the patency of organs of the pancreatoduodenal zone” (state registration number 0122U000024). All patients signed an informed consent to participate in this study.

Authors' contribution. Veligotsky M.M. — research concept and design; Arutyunov S.E. — data analysis of instrumental and morphological studies, design of the article; Yakovtsova I.I. — concept and design of morphological research; Ivakhno I.V. — analysis of morphological research data; Veligotsky O.M. — research concept and design.

M.M. Veligotskyi, S.E. Arutyunov, I.I. Yakovtsova, I.V. Ivakhno, O.M. Veligotskyi
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Reliability of non-invasive imaging methods in the evaluation of pancreatic parenchyma changes in tumors of the pancreaticoduodenal zone

Abstract. Background. Pancreatoduodenectomy is a radical surgical intervention in case of neoplasms of the pancreaticoduodenal zone. Assessment of changes in the pancreatic parenchyma at the preoperative stage will allow appropriate therapeutic and preventive measures to be taken to reduce the frequency of pancreatic fistula. The purpose of the study: to determine the diagnostic significance of non-invasive imaging methods in the assessment of fibrous changes in the pancreatic parenchyma of patients with neoplasms of the pancreaticoduodenal zone. **Materials and methods.** The study included 82 patients who underwent pancreatoduodenectomy for neoplasms of the pancreaticoduodenal zone. The age of the patients varied from 34 to 77 years, there were 42 (50.9 %) men and 40 (49.1 %) women. At the preoperative stage, all patients underwent non-invasive imaging using multidetector computed tomography and ultrasound shear wave elastography (SWE). In the postoperative period, histological studies of pancreatic biopsies taken in the isthmus region were performed. Morphological studies were carried out on a Primo Star microscope (Carl Zeiss) using the AxioCam program (ERc 5s). Ki-67, a marker of proliferative activity, was used to conduct immunohistochemical study. The reaction of alpha-smooth muscle actin (α -SMA) was evaluated by a semiquantitative method depending on the intensity of staining. Primary monoclonal antibodies from Dako (Denmark) and Thermo Scientific were used. **Results.** According to the applied morphological Ammann's fibrosis score, mild fibrosis was diagnosed in 23 (28.1 %) patients, moderate — in 22 (26.8 %) patients, severe — in 37 (45.1 %). Immunohistochemical study found that without fibrosis and with mild fibrosis, the average

Ki-67 was (6.4 ± 2.3), while in moderate fibrosis, it was (16.1 ± 2.5) ($p < 0.05$ compared to mild fibrosis), with severe fibrosis, the average Ki-67 indicator was (18.3 ± 2.4) ($p < 0.05$ compared to mild fibrosis). According to the results of the correlation analysis, a strong positive relationship was found between the expression of α -SMA and stromal Ki-67 ($r = 0.75$, $p < 0.001$). In patients with mild pancreatic fibrosis in the postoperative period, the native density of the pancreatic parenchyma at the preoperative stage was 1.5 times ($p < 0.001$) lower than in the group with moderate fibrosis and 1.9 times ($p < 0.001$) lower compared to patients with pronounced pancreatic fibrosis. According to SWE, the Young's modulus, which characterizes the stiffness of the pancreatic parenchyma, was highest in severe fibrosis, (8.55 ± 1.75) kPa, which was 2.2 times ($p < 0.001$) higher than in mild fibrosis and 1.3 times ($p < 0.01$) higher than in moderate pancreatic fibrosis. According to the results of the correlation analysis, a direct strong relationship was found between the Young's modulus and the level of stromal Ki-67, α -SMA and the Ammann's fibrosis score, as well as medium positive correlations of the native pancreatic density with morphological indicators. **Conclusions.** Non-invasive diagnostic parameters such as parenchymal stiffness according to SWE (sensitivity 90.9 %, specificity 81.2 %) and native density according to computed tomography (sensitivity 69.7 %, specificity 87.5 %) can be used as diagnostic criteria for assessing pancreatic fibrosis in patients with neoplasms of the pancreaticoduodenal zone in the preoperative period.

Keywords: pancreatoduodenectomy; pancreatic fibrosis; diagnosis; shear wave elastography; computed tomography

M.V. Stoikevych, O.M. Tatarchuk, T.S. Tarasova
State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
Dnipro, Ukraine

Diagnostic value of interleukins 23 and 17 in the assessment of ulcerative colitis severity

Abstract. Background. Ulcerative colitis (UC) is a chronic bowel disease with a complex aetiology that includes immune, genetic and environmental factors. Its progression and severity vary greatly, suggesting that different cytokine pathways may be responsible for the heterogeneity of clinical outcomes. The purpose of the study was to investigate the state of cytokine regulation of inflammation depending on the severity of UC. **Materials and methods.** We examined 32 patients with UC who were treated at the Department of Intestinal Diseases of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". Patients were divided into groups depending on disease severity determined by the Mayo index: moderate UC — 24 individuals, severe UC — 8 patients. Serum levels of interleukin (IL) 17 and IL-23 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The study was performed according to the instructions for each test kit. Statistical processing of the results was done using the Statistica 6.1 software package. **Results.** The content of proinflammatory cytokines in the examined patients with UC was significantly higher than in the control group: IL-17 — by 9.0 times ($p < 0.05$), the median level of IL-23 — 8.6-fold ($p < 0.05$). When analysing the data depending on the disease severity, it was found that IL-17 was significantly higher in patients with moderate (by 9.9 times, $p < 0.05$) and severe UC (by 9.1 times, $p < 0.05$) than in controls. The median level of IL-23 was significantly higher in moderate (by 8.3 times, $p < 0.05$) and severe UC (by 13.2 times, $p < 0.05$) compared to that of the control group. In addition, with severe UC, the concentration of IL-23 was 1.6 times than in moderate UC. A correlation was found between the levels of IL-17 and IL-23 in patients with UC ($r = +0.361$; $p = 0.042$). **Conclusions.** The content of proinflammatory cytokines in UC has reliable differences vs. control group: IL-17 is significantly higher, by 9.0 times ($p < 0.05$), and IL-23 — by 8.6 times ($p < 0.05$). It was found that among patients with UC, the level of IL-23 was higher in those with severe course. Thus, quantitative determination of IL-17 and IL-23 levels in the blood serum of patients with UC can be a useful clinical tool for stratification by disease severity and help choose therapy.

Keywords: ulcerative colitis; disease severity; IL-17; IL-23

Introduction

Ulcerative colitis (UC) is a chronic bowel disease with a complex ethology that includes immune, genetic and environmental factors. The progression and severity of the disease are highly variable, suggesting that different cytokine pathways may be responsible for the heterogeneity of clinical outcomes [1, 2].

A recent major breakthrough in the description of the pathogenesis of intestinal tissue damage in inflammatory bowel disease has been the elucidation of the role of interleukin 23 (IL-23) and IL-17 [3]. There is increasing evidence that the interleukin (IL)-23/T(Th)-17 helper cytokine path-

way plays a key role in stimulating intestinal inflammation and the development of several other chronic autoimmune diseases, such as psoriasis, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis [4–7].

It was found that the level of various Th17-related cytokines is increased in both UC and Crohn's disease (CD) patients compared to healthy subjects, but their content is higher in UC patients. The first report on IL-17 in inflammatory bowel disease (IBD) came from a study that showed that the inflamed intestine of patients with CD and UC contained high levels of IL-17-producing cells compared to normal colonic mucosa [5, 8].

Another study documented that the severity of UC correlates with the expression of IL-17 in peripheral blood mononuclear cells [9].

Under physiological conditions, Th17 cells and IL-23-producing cells are enriched in the intestinal mucosa, and the differentiation of Th17 cells is mainly modulated by the intestinal microbiota. IL-23 enhances the response of Th17 cells and inhibits the response of regulatory T cells, contributing to intestinal inflammation and involving the IL-23/IL-17 axis in autoimmune inflammation. Th17 differentiation is largely regulated by IL-6 and TGF- β and enhanced by adjuvant cytokines such as IL-23 and IL-1 β . Th17 differentiation is reduced by cytokines including IFN- γ , IL-4 and IL-2 [7, 10, 11].

There are two different forms of Th17, pathogenic and non-pathogenic forms. Pathogenic Th17 cells show an exceptional feature as they produce both IFN- γ and IL-17A. The production of IL-17A/IFN- γ by T cells is one of the important characteristics of patients with IBD, demonstrating the development of inflammation in the intestinal wall [11]. On the contrary, non-pathogenic Th17 cells express IL-17A along with IL-10 and do not express IFN- γ .

A study by M.M. Alsheikh and colleagues found that IL-23 levels positively correlated with other inflammatory biomarkers such as C-reactive protein (CRP) and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis (RA) [12, 13]. This suggests that IL-23 can be used as a biomarker to reflect RA activity. Another study showed that in patients with UC, serum IL-23 levels were associated with the severity and duration of the disease, making it a possible diagnostic marker for this pathology [14].

The study by L.A. Lucaci and colleagues proved that serum IL-23 levels were higher in both patients with CD and UC and more effective than faecal calprotectin in determining the group with the highest severity of the disease. The study demonstrated a significant correlation with intestinal complications in patients with CD. The level of IL-17 was higher in patients with UC with severe disease, in contrast to CD, but provided a lower accuracy of diagnosing the severity of the disease compared to other biomarkers [1]. Therefore, it can be assumed that IL-23 may become a promising useful biomarker in medicine.

This has prompted further research efforts to assess whether molecular stratification using biomarkers according to the mechanisms of the underlying disease can identify which subgroup of patients will respond to a particular treatment. This is especially important for patients with unfavourable clinical course, when treatment should be adapted accordingly. Various cytokine profiles have been studied as potential biomarkers for response to therapy, but their role in predicting the course of the disease remains to be seen [15, 16].

The discovery that IL-23 enhances the Th17 cell response and intestinal inflammation has helped to elucidate new pathways of tissue damage and open up new avenues for the development of therapeutic strategies for IBD [8, 17].

All of the above points to the need to develop new methods for diagnosing and predicting the course of diseases. In this regard, it is important to study the level of cytokines depending on the activity of intestinal inflammation and

the severity of UC. Quantification of serum levels of IL-17 and IL-23 in patients with UC can differentiate between subgroups of patients with severe and non-severe disease, thus providing a useful clinical tool for patient stratification.

The purpose was to study the state of cytokine regulation of inflammation depending on the severity of UC.

Materials and methods

We examined 32 patients with UC, mean age (43.2 ± 2.2) years, who were treated in the Department of Intestinal Diseases of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". The study was performed in compliance with the basic bioethical provisions of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (April 4, 1997), the World Medical Association Declaration of Helsinki on the Ethical Principles of Medical Research. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of the Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Patients were divided into groups depending on the severity of the disease as determined by the Mayo Scoring System: UC of moderate severity — 24 patients, UC of severe severity — 8 patients. The control group for the evaluation of the study results consisted of 10 healthy individuals.

The material for the study of immunological parameters was venous blood, which was taken from the ulnar vein in a volume of 10 ml in the morning on an empty stomach. Serum levels of IL-17 AF and IL-23 were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. The study was performed according to the instructions for each test kit. Reagent kits manufactured by TECAN IBL International GmbH, Germany, were used in the study. Immunoassays were performed using a Stat Fax 303 Plus enzyme-linked immunosorbent assay (USA), which measured optical density at 450 and 630 nm.

In order to optimise mathematical processing, all the initial data obtained in the course of the study were entered into a database built using Microsoft Excel spreadsheets. The statistical processing of the research results was carried out using the methods of variation statistics implemented by the standard software package Statistica for Windows 6.0. Descriptive statistics were used for statistical analysis of the data: Me — median, Q1 — lower quartile, Q3 — upper quartile, comparison of mean values of variables was carried out using the parametric method (Student's t-test) with a normal distribution of data of signs expressed in an interval scale. The conformity of the type of distribution of the characteristics to the law of normal distribution was checked using the Shapiro-Wilk method. In other cases, a non-parametric method was used (Mann-Whitney U test). The difference in the mean values of the indicators was considered significant at $p < 0.05$.

Results

The duration of UC in the examined patients ranged from 1 month to 36 years. The average duration of the disease was 6 (3; 14) years ($p = 0.023$), in 7 (29.2 %) patients the pathology was detected for the first time. There was no statistical difference in the duration of UC in patients with moderate and severe disease. Most patients had a chronic recurrent course of the disease.

Table 1 — Characteristics of intestinal lesions in patients with UC

Localisation	UC (n = 32)			
	moderate (n = 24)		severe (n = 8)	
	n	%	n	%
Rectum	3	12.5	0	0
Left-sided colon lesion	16	66.7	5	62.5
Total colon lesion	3	12.5	3	37.5
Colon	0	0.0	0	0
Terminal part of the ileum	2	8.3	0	0

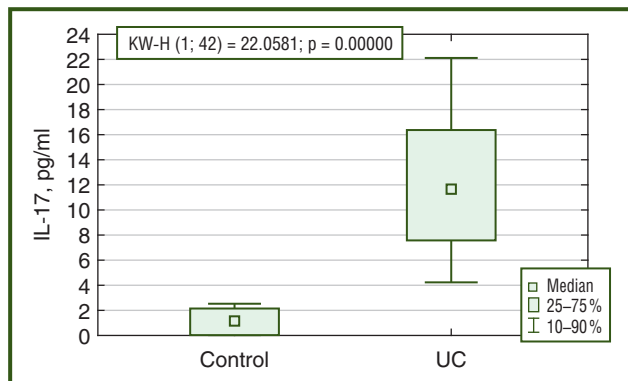


Figure 1 — Serum interleukin-17 levels in patients with UC

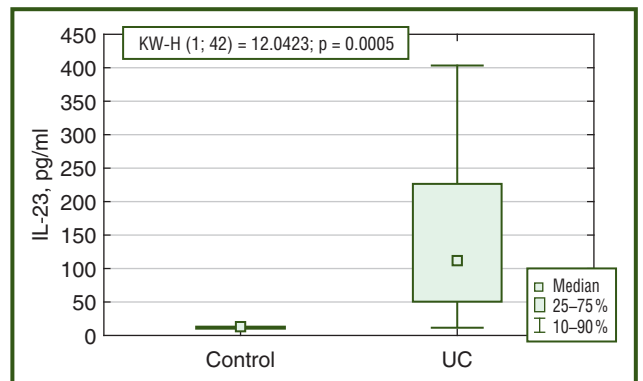
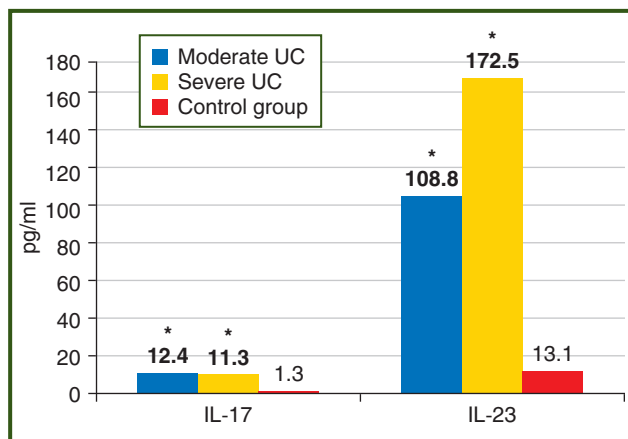


Figure 2 — Serum interleukin-23 levels in patients with UC



Note. * — $p < 0.05$ significance of differences compared to the control group.

Figure 3 — The state of cytokine regulation depending on the severity of UC

In terms of the extent of intestinal involvement, patients with UC are more likely to have left-sided intestinal involvement, which occurred in 2/3 of cases. Total colon involvement was 3 times more common in patients with severe UC than in the average (Table 1).

The data analysis showed that the content of IL-17 and IL-23 in the examined patients significantly exceeded the control group. Thus, the concentration of IL-17 in patients with UC was significantly higher by 9.0 times ($p < 0.05$) compared to the control group (Fig. 1). The median level of IL-23 in patients with UC (8.6 times, $p < 0.05$) was significantly increased compared with the control group (Fig. 2).

We analysed the level of interleukins depending on the severity of UC (Fig. 3).

The level of IL-17 was significantly higher in patients with moderate UC (9.9-fold, $p < 0.05$) and in patients with severe UC (9.1-fold, $p < 0.05$) compared with its level in the control group (Fig. 4).

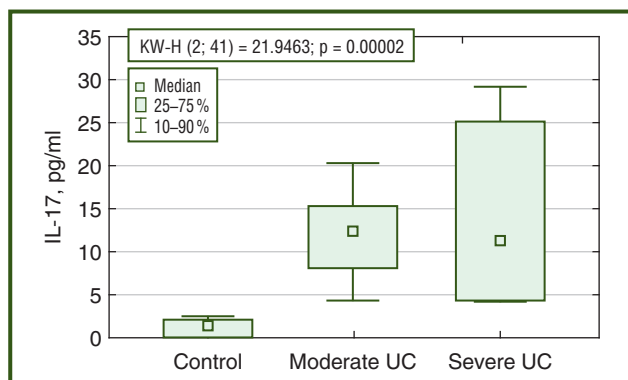


Figure 4 — IL-17 levels depending on the severity of UC

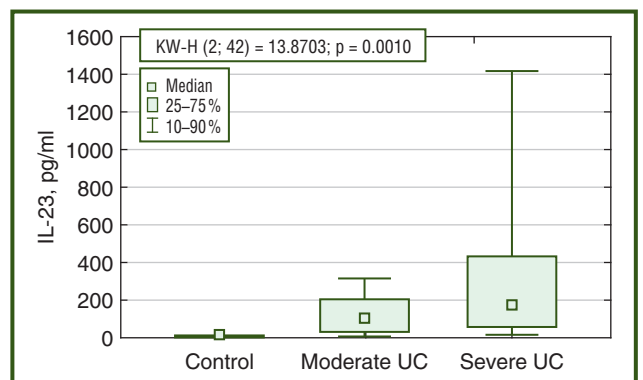


Figure 5 — IL-23 levels depending on the severity of UC

The median level of IL-23 was significantly higher in patients with moderate UC (8.3-fold, $p < 0.05$) and in patients with severe UC (13.2-fold, $p < 0.05$) compared with the median level in the control group (Fig. 5). In addition, in patients with severe UC, the concentration of IL-23 was 1.6 times higher ($p > 0.05$) compared with its level in patients with moderate UC. A correlation between the level of IL-17 and the level of IL-23 in patients with UC was established ($r = +0.361$; $p = 0.042$).

Thus, determination of serum levels of IL-17 and IL-23 may be useful for stratifying patients with UC by disease severity. More indicative in this regard, according to our data, is the level of IL-23, which was higher in patients with severe disease than in those with moderate disease. Further studies are needed to determine whether the assessment of these cytokines in patients can help determine disease severity and therapy selection.

Discussion

Despite the large number of studies, the ethology of IBD is not fully understood, as there is a complex interaction of several factors, such as immunological, genetic, environmental, microbiological, as well as a complex regulatory mechanism in connection with the immunity of the intestinal mucosa, which affects the development and onset of the disease [7]. It is known that the pathogenesis of IBD is based on a violation of the immune response, which leads to the development of nonspecific inflammation in the intestinal walls and mucosa. The action of immune complexes and inflammatory mediators (cytokines, histamine, reactive oxygen species, NO) on the intestinal wall cells contribute to its damage and tissue destruction [7, 9, 18, 19].

Studies have shown that Th cells play a significant role in the pathogenesis of UC, where Th2 cells influence the severity of intestinal inflammation [20]. Recent data demonstrate the involvement of Th17 cells and impairment of regulatory T cells (Tregs) as an important component regulating the intestinal immune balance [7]. The progression of the disease is largely attributed to the immunological imbalance between Th cells and Tregs, which disrupts immune homeostasis [20]. There is growing evidence that IL-17 is a potent mediator of inflammatory responses in various tissues. For example, IL-17 induces several inflammation-related genes, including IL-6, granulocyte/macrophage colony stimulating factor, leukaemia inhibitory factor, and intercellular adhesion molecule 1. In addition, IL-17 enhances proinflammatory responses induced by IL-1 β and tumour necrosis factor α (TNF- α) [5, 6].

IL-23 enhances the Th17 cell response and inhibits the response of regulatory T cells, contributing to intestinal inflammation and involving the IL-23/IL-17 axis in autoimmune inflammation [7, 10, 11]. Previous studies have shown that patients with mucosal inflammation have increased activity of IL-22 and the IL-17A/IL-23 axis in both CD and UC [9, 11].

The results of our work are consistent with the data of other studies and indicate the influence of IL-17 and IL-23 on the development and progression of the disease. Thus, a significant increase in the level of proinflammatory cyto-

kines (IL-17 and IL-23) in the blood serum was found in the UC patients we examined.

Th17 cells that release IL-17 are a strong proinflammatory factor in IBD. In a study of patients with IBD, IL-17 expression and mRNA levels of IL-17A and IL-17F were higher in the mucosa and serum of patients with IBD than in healthy controls [21]. Recently, it was found that the severity of UC correlates with the expression of IL-17 in peripheral blood mononuclear cells [21]. In the course of our work, we also studied the state of cytokine regulation depending on the severity of UC. It was found that for patients with moderate and severe UC, there was no significant difference in the level of IL-17 and IL-23, but the level of IL-23 was higher in patients with severe disease.

Thus, patients with UC are characterised by elevated levels of proinflammatory cytokines (IL-17 and IL-23) in the serum, which leads to excessive activation of macrophages, maintenance of the inflammatory process and disease progression.

Conclusions

The level of proinflammatory cytokines in UC has significant differences, so IL-17 in patients with UC is significantly higher than control values by 9.0 times, $p < 0.05$, and the level of IL-23 was significantly higher in patients with UC by 8.6 times, $p < 0.05$. It was found that in patients with UC, the level of IL-23 was higher in patients with severe disease.

Thus, quantitative determination of IL-17 and IL-23 levels in the blood serum of patients with UC can be a useful clinical tool for stratification by disease severity and help to choose therapy.

References

1. Serum Interleukin (IL)-23 and IL-17 Profile in Inflammatory Bowel Disease (IBD) Patients Could Differentiate between Severe and Non-Severe Disease / L.A. Lucaciu et al. *J Pers Med*. 2021. 2. 11(11). P. 1130. doi: 10.3390/jpm11111130.
2. Marafini I., Sedda S., Dinallo V., Monteleone G. Inflammatory cytokines: From discoveries to therapies in IBD. *Expert Opin Biol Ther*. 2019. 19. P. 1207-1217. doi: 10.1080/14712598.2019.1652267.
3. Steinman L. A brief history of TH17, the first major revision in the TH1/TH2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med*. 2007. 13. P. 139-45.
4. Neurath M.F. IL-23 in inflammatory bowel diseases and colon cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2019. 45. P. 1-8. doi: 10.1016/j.cytogfr.2018.12.002.
5. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease / S. Fujino et al. *Gut*. 2003. 52(1). P. 65-70. doi: 10.1136/gut.52.1.65.
6. Inflammation, Autoinflammation and Autoimmunity in Inflammatory Bowel Diseases / A. Padoan et al. *Curr Issues Mol Biol*. 2023. 45(7). P. 5534-5557. doi: 10.3390/cimb45070350.
7. Bharti S., Bharti M. The Business of T Cell Subsets and Cytokines in the Immunopathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Cureus*. 2022. 14(7). P. e27290. doi: 10.7759/cureus.27290.
8. Sarra M., Pallone F., MacDonald T. IL-23/IL-17 axis in IBD. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2010. 16. P. 1808-1813. doi: 10.1002/ibd.21248.

9. Moschen A.R., Tilg H., Raine T. IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019. 16(3). P. 185-196. doi: 10.1038/s41575-018-0084-8.
10. Translational Research Consortium (ATRC) IL-12 and IL-23 pathway inhibition in inflammatory bowel disease. *Nature reviews / B. Verstockt et al. Gastroenterology & Hepatology.* 2020. 20(7). P. 433-446. doi: 10.1038/s41575-023-00768-1.
11. Interplay between Cytokine Circuitry and Transcriptional Regulation Shaping Helper T Cell Pathogenicity and Plasticity in Inflammatory Bowel Disease / S.H. Fu et al. *Int J Mol Sci.* 2020. 21(9). P. 3379. doi: 10.3390/ijms21093379.
12. Serum interleukin-23 level in rheumatoid arthritis patients: Relation to disease activity and severity / M.M. Alsheikh et al. *Egypt Rheumatol.* 2019. 41. P. 99-103. doi: 10.1016/j.ejr.2018.07.001.
13. Abdo A.I.K., Tye G.J. Interleukin 23 and autoimmune diseases: Current and possible future therapies. *Inflamm Res.* 2020. 69. P. 463-480. doi: 10.1007/s00011-020-01339-9.
14. The relation between the level of interleukin-23 with duration and severity of ulcerative colitis / D. Mirsattari et al. *Gastroenterol Hepatol.* 2012. 5. P. 49-53.
15. Biomarkers in search of precision medicine in IBD / R.K. Boyapati et al. *Am J Gastroenterol.* 2016. 111. P. 1682-1690. doi: 10.1038/ajg.2016.441.
16. Inflammatory Cytokine Profile in Crohn's Disease Nonresponders to Optimal Antitumor Necrosis Factor Therapy / A.J. Yarur et al. *J Clin Gastroenterol.* 2019. 53. P. 210-215. doi: 10.1097/MCG.0000000000001002.
17. New biologics and small molecules in inflammatory bowel disease: An update / J. Sabino et al. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019. 12. P. 1756284819853208. doi: 10.1177/1756284819853208.
18. Blockade of IL-23: What is in the Pipeline? / T. Pagiri et al. *J Crohns Colitis.* 2022. 16(2). P. ii64-ii72. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijab185.
19. Псарьова І.В. Зв'язок біомаркерів запалення в товстій кишці з індексами активності неспецифічного виразкового коліту. *Гастроентерологія.* 2020. № 1(540). С. 38-43. doi: 10.22141/2308-2097.54.1.2020.199140.
20. Dissecting the Heterogeneity in T-Cell Mediated Inflammation in IBD / I. Tindemans et al. *Cells.* 2020. 2(1). P. 110. doi: 10.3390/cells9010110.
21. Lee S.H., Kwon J.E., Cho M.L. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res.* 2018. 16(1). P. 26-42. doi: 10.5217/ir.2018.16.1.26.

Received 02.10.2024

Revised 13.10.2024

Accepted 22.10.2024 ■

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.maryna@gmail.com; phone: +380 (98) 502-31-78; <https://orcid.org/0000-0002-6111-7267>

Oksana Tatarchuk, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Research Sector, 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>

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>

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

Information about funding. The work is carried out as part of the research work "To study the features of structural changes of the colon wall in patients with inflammatory bowel diseases and to develop diagnostic criteria taking into account factors related to the consequences of military actions" (state registration number 0123U100349).

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

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

Діагностичне значення інтерлейкінів 23 та 17 в оцінці тяжкості виразкового коліту

Резюме. Актуальність. Виразковий коліт (ВК) є хронічним захворюванням кишечника зі складною етіологією, яка включає імунні, генетичні та екологічні фактори. Його прогресування й тяжкість сильно варіюють, що свідчить про те, що різні цитокінові шляхи можуть відповідати за неоднорідність клінічних результатів. **Мета:** вивчити стан цитокінової регуляції запалення залежно від тяжкості ВК. **Матеріали та методи.** Обстежено 32 пацієнти з ВК, які знаходились на лікуванні у відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Їх було розподілено на групи залежно від перебігу захворювання, визначеного за індексом Мейо: ВК середнього ступеня — 24 особи, тяжкого ступеня — 8 осіб. Рівень інтерлейкіну (ІЛ) 17 та ІЛ-23 в сироватці крові визначали імуноферментним методом. Дослідження проводили відповідно до інструкцій для кожного тест-набору. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1. **Результати.** Вміст прозапальних цитокінів в обстежених пацієнтів із ВК значно перевищував показники контрольної групи: ІЛ-17 — у 9,0 раза ($p < 0,05$), медіана рівня ІЛ-23 —

у 8,6 раза ($p < 0,05$). При аналізі даних залежно від тяжкості захворювання встановлено, що рівень ІЛ-17 був вірогідно вищий у хворих на ВК середнього (у 9,9 раза, $p < 0,05$) і тяжкого ступеня (у 9,1 раза, $p < 0,05$), ніж у контрольній групі. Медіана вмісту ІЛ-23 була вірогідно вища в пацієнтів із ВК середнього (у 8,3 раза, $p < 0,05$) і тяжкого ступеня (у 13,2 раза, $p < 0,05$) порівняно з медіаною в групі контролю. Крім того, при ВК тяжкого ступеня концентрація ІЛ-23 була вище в 1,6 раза, ніж при ВК середнього ступеня. Виявлено кореляцію між рівнями ІЛ-17 та ІЛ-23 у хворих на ВК ($r = +0,361$; $p = 0,042$). **Висновки.** Рівень прозапальних цитокінів при ВК вірогідно перевищує показники контрольної групи: ІЛ-17 — у 9,0 раза ($p < 0,05$), ІЛ-23 — у 8,6 раза ($p < 0,05$). Встановлено, що при ВК рівень ІЛ-23 був вище в осіб із тяжким перебігом. Таким чином, кількісне визначення рівнів ІЛ-17 та ІЛ-23 у сироватці крові пацієнтів із ВК може бути корисним клінічним інструментом для стратифікації за ступенем тяжкості хвороби і сприяти вибору терапії.

Ключові слова: виразковий коліт; тяжкість захворювання; ІЛ-17; ІЛ-23

Farah Tareq Yaseen, Rakad M.Kh. Al-Jumaily
Department of Biology, College of Science, University of Baghdad, Baghdad, Iraq

Evaluation of global DNA methylation, homocysteine and vitamin B₁₂ levels among patients with celiac disease

Abstract. Celiac disease (CD) is an immune-mediated disorder caused by gluten in genetically susceptible individuals characterized by chronic inflammation that essentially affects the small intestine. **Objective:** this study was designed to measure the potential role of some serological biomarkers including vitamin B₁₂ and homocysteine (Hcy) in the progression of CD as well as their relations to global DNA methylation (5mC). **Materials and methods.** Forty CD patients were enrolled in the study with an average age of (36.60 ± 2.03) years (range between 15 and 60). The diagnosis of the disease was confirmed by serological examinations and intestinal endoscopy in Gastroenterology and Liver Teaching Hospital in the Medical City Hospital in Baghdad city. Also, 40 healthy subjects were included in this study as control group with an average age of (32.22 ± 1.97) years (range between 16 and 59). The blood serum was checked for serological biomarker levels using an enzyme-linked immunosorbent assay. Also, DNA extracted from whole blood and the levels of 5mC were evaluated. **Results.** The analysis of serological biomarker data has shown that the mean vitamin B₁₂ significantly decreases in CD patients compared to healthy controls: (109.80 ± 2.53) and (143.65 ± 2.36) pg/ml. Also, the results demonstrated a significant increase in Hcy in CD patients compared to healthy controls — (10.60 ± 0.41) and (3.92 ± 0.23) umol. The results of global DNA methylation showed a highly significant decrease ($P \leq 0.01$) in blood samples of patients with celiac disease (0.435 ± 0.020) vs. controls (0.594 ± 0.040). **Conclusions.** The findings of this study suggest that the differences in global DNA methylation levels may be used as a risk factor for developing CD, which indicates the involvement of vitamin B₁₂ and Hcy in CD progression.

Keywords: celiac disease; homocysteine; vitamin B₁₂; DNA methylation

Introduction

Celiac disease (CD) or celiac sprue, nontropical sprue, and gluten-sensitive enteropathy is an immune-mediated systemic disease triggered by consumption of protein called gluten occurring in genetically predisposed individual [1]. Gluten is the general term for alcohol-soluble proteins present in various cereals, including wheat, rye, barley and spelt [2]. Celiac disease is characterized by the presence of chronic inflammation of the small intestine's mucosa and sub mucosa, and is clinically characterized by the presence of diverse systemic manifestations [3]. Celiac disease show gastrointestinal symptoms like diarrhea, cramping, bloating, flatulence, nausea, and electrolyte imbalance [4].

There are non-classical symptoms of CD, which include iron deficiency anemia, increased transaminases, constipation, ataxia, lethargy, osteoporosis, and dyspepsia [5]. Gluten peptides can also directly stimulate macrophages

and dendritic cells through Toll-like receptor 4, in order to secrete inflammatory cytokines and potentiate both the innate and adaptive response [6]. Gluten-specific adaptive immunity in the gut and blood are now shown to be closely linked, and systemic cytokine release after gluten provides an additional explanation for extra-intestinal manifestations of celiac disease, cytokines consider as new biomarkers for gluten immunity promise to improve understanding of clinical effects of gluten, accelerate therapeutics development, and augment diagnosis [7].

Vitamin B₁₂ (cobalamin) plays a crucial role in the conversion of homocysteine to methionine, a process known as remethylation. Without sufficient vitamin B₁₂, homocysteine levels can rise in the blood. Vitamin B₁₂ deficiency contributes to elevated homocysteine levels in the blood. Celiac disease can cause damage to the small intestine, leading to malabsorption of nutrients, including vitamin B₁₂.

This deficiency can impair the re-methylation of homocysteine to methionine, resulting in elevated homocysteine levels [8, 9]. Gene-environment interactions are mediated by epigenetic modifications of the genome, and changes to epigenetic profiles can occur in response to changes in the environment [10].

The DNA methylation is a type of epigenetic modification that may partially explain how interactions between genes and environmental factors combine to trigger disease development. Altered DNA methylation profiles have been observed in gastrointestinal inflammatory disorders, including CD, autoimmune conditions and cancer [11]. However, CD-related DNA methylation was first described in 2010 and then many studies reported that CD patients have the allele-specific DNA methylation (ASM) combined with comprehensive genomic profile data which can nominate specific transcriptional pathways in CD and represent possible targets in disease management. According to the studies [12, 13], the loss of CpG island borders and the increased DNA methylation variability might provide a substrate for defining the epithelial methylome of CD patients. A new study revealed that modulation of gene expression was linked to alter in DNA methylation in the same cellular compartment in CD patients [14]. Also, modified DNA methylation profiles was appeared to be present as specific marks in the saliva of CD individuals, which may be helpful to introduce a new approach to develop the non-invasive diagnostic methods [15]. More studies is still need to identified the role of DNA methylation in CD patients in relation to some serological markers. Therefore, this study was designed to measure the potential role of some serological biomarkers including vitamin B₁₂ and homocysteine (HCY) in the progression of CD as well as their relations to global DNA methylation (5mC).

Materials and methods

Patients and control

40 CD patients (21 males and 19 females) were enrolled in the study with age range between 15–60 years with an average age of (36.60 ± 2.03) years. The diagnosis of the disease was confirmed by serological examinations and intestinal endoscopy in Gastroenterology and Liver Teaching Hospital in the Medical City Hospital in Baghdad city. Also, 40 healthy subjects (17 males and 23 females) were included in this study as control group with age range between 16–59 years with an average age of (32.22 ± 1.97) years.

Quantitative measurements of HCY and vitamin B₁₂

The quantitative measurements of biomarkers HCY, and vitamin B₁₂ in samples of human serum were performed using ELISA kit, following the manufacturer's instructions. The 50 µl of standards were added to wells of a 600 ml wash buffer, leaving one well empty to act as a blank control. The microtiter plate was mixed, covered, and kept there for half an hour at 37 °C. After 40 µl of sample dilution buffer and 10 µl of serum samples were added. The solution in all wells was discarded, and the washing solution was added to each well to wash it five times. After adding 50 µl of horseradish peroxidase-conjugate reagent to each well, mixing it,

and covering the plate, the plate was incubated at 37 °C for 30 minutes before being removed and washed five times as before. Following this, 50 µl of each chromogen solution was added to each well in the dark, gently mixed, and followed by 15 minutes of incubation. The reaction was stopped by pouring the stop solution (50 µl) to each well, which caused the wells to become yellow. This caused the reaction to be complete. A spectrophotometric microplate reader set to a wavelength of 450 nm was used to determine the absorbance of the sample (ELISA reader, Mindray, India). The concentration was derived from the standard curve, which was used in the calculation.

DNA extraction

The DNA was extracted from the whole blood samples for both celiac patients and control group by using the FavorPrep DNA Extraction Mini Kit (Favorgen, Korea). The presence and purity of DNA was confirmed by using a Nanodrop spectrophotometer (Thermo, USA), which calculates DNA concentration (ng/µl) and examines DNA purity by measuring the absorbance at (260/280 nm). Staining DNA with ethidium bromide after running with 1% agarose gel at 80 V for 30 minutes.

Global DNA methylation procedure

Following the manufacturer's instructions, the MethylFlash™ methylated DNA quantification Kit (EpigenTek, USA) was used to measure the total 5-methylcytosine (5mC) content in DNA extracted from blood samples. For each sample, 100 ng of genomic DNA was used in this assay. To begin, a standard curve was created for methylated polynucleotide serving as a positive control that contained 50 % of 5mC. This curve was created by employing the five concentrations illustrated in Fig. 1. Following the addition of the standard DNA and the sample DNA in their corresponding wells. Absorbance was measured using an ELISA reader at 450 nm. The standard curve as obtained by linear regression is shown in Fig. 1, and the formula below was used to compute the proportion of 5mC in the entire DNA.

$$5mC (ng) = \frac{\text{sample OD} - \text{ME3 OD}}{\text{slope} \times 2}$$

$$5mC \% = \frac{5mC \text{ amount (ng)}}{S} \times 100 \%$$

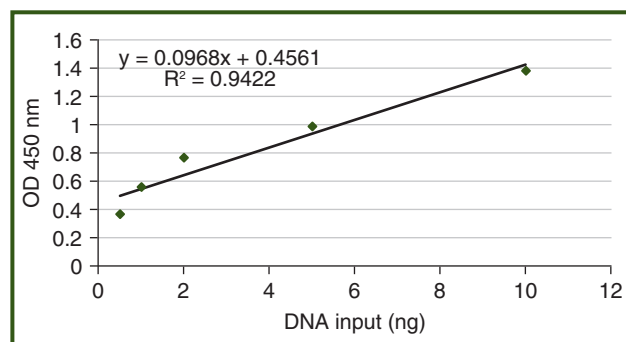


Figure 1 — Standard curve for determining methylation of DNA as determined by the immunoassay. The linear representation the connection the quantity of 5mC and its absorbance

Table 1 — Distribution of sample study according to sex in patients and control groups

Gender	Patients (n = 40)	Controls (n = 40)	P-value
Male	17 (42.50 %)	21 (52.50 %)	0.451, NS
Female	23 (57.50 %)	19 (47.50 %)	0.438, NS
P-value	0.261, NS	0.804, NS	—

Note. NS — non-significant.

Ethical clearance

The Ethical Committee (CSEC/0922/0100 on September 27, 2022) of Department of Biology, College of Science, University of Baghdad, approved the research after receiving written informed consent from all participants.

Statistical analysis

All of the statistical analysis was carried out with the help of the SPSS version 24.0 software. The data were expressed as the mean ± SE. The Student t-tests were additionally utilized to compare the two numerical or categorical parameters. If the P-values were less than 0.05, then the differences were determined to be statistically significant.

Results

The analysis of the different demographic and clinico-pathological parameters in patients with CD was illustrated. The results of gender showed there was no significant differences between CD patients (17 (42.50 %) male and 23 (57.50 %) female) and control group (21 (52.50 %) male and 19 (47.50 %) female) as shown in Table 1.

Distribution of the CD patients according to their age was illustrated in Table 2. The results indicated that age mean of CD patients was (36.60 ± 2.03) years, while healthy control

Table 2 — Comparison between CD patients and control group in age

Groups	Mean ± SE (years)
Patients (n = 40)	36.60 ± 2.03
Controls (n = 40)	32.22 ± 1.97
Shapiro-Wilk test	4.973, NS
Bonferroni correction/P-value	0.118

was (32.22 ± 1.97) years. However, there was no significant difference between the mean of CD patients and healthy control (Table 2).

The results of distribution of CD patients according to age groups (15–30 and 31–60 years) in this study were 35 and 65 %, respectively as shown in Table 3. Also, the results of the age groups showed that age group (31–60 years) was significantly higher in compared between patient groups but other age groups showed non-significant differences (Table 3).

The results of effect of age groups in parameters studied of CD patients was illustrated in Table 4. The results showed there was a significant association between DNA methylation and age groups (0.0278) (P ≤ 0.05). While there were no significant differences between other parameters (homocysteine and vitamin B₁₂) and age groups as shown in Table 4.

Table 3 — Distribution of patients and control groups according to age

Age	Patients (n = 40)	Controls (n = 40)	P-value
15–30 years	14 (35.00 %)	22 (55.00 %)	0.071, NS
31–60 years	26 (65.00 %)	18 (45.00 %)	0.068, NS
P-value	0.0392*	0.457, NS	—

Note (here and in Table 4). * — P ≤ 0.05.

Table 4 — The effect of age on parameters studied in CD patients

Parameters	Age, mean ± SE		Shapiro-Wilk test	Bonferroni correction/P-value
	15–30 years (n = 14)	31–60 years (n = 26)		
Homocysteine (umol/L)	10.28 ± 0.73	10.77 ± 0.51	1.855, NS	0.784, NS
Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	106.85 ± 4.26	111.38 ± 3.16	15.737, NS	0.269, NS
5mC %	0.465 ± 0.030	0.419 ± 0.020	0.0257*	0.041*

Table 5 — Distribution of parameters studied in different groups

Groups	Parameters, mean ± SE		
	Homocysteine (umol/L)	Vitamin B ₁₂ (pg/ml)	5mC %
Patients	10.60 ± 0.41	109.80 ± 2.53	0.435 ± 0.020
Controls	3.92 ± 0.23	143.65 ± 2.36	0.594 ± 0.040
Shapiro-Wilk test	0.829*	6.437*	0.0753*
Bonferroni correction/P-value	0.0001	0.0001	0.0027

Note. * — P ≤ 0.01.

The results of Table 5 show the serum levels of homocysteine, vitamin B₁₂ as well as the concentration of 5mC (DNA methylation) in both the patients with CD and control. There was highly significant ($P < 0.01$) decrease in serum B₁₂ level in patients ((109.80 ± 2.53) pg/ml) in comparison with control group ((143.65 ± 2.36) pg/ml) as shown in Table 5. Also, the results of current study showed a highly significant ($P \leq 0.01$) increase in the homocysteine levels in patients with celiac disease ((10.60 ± 0.41) umol/L) in comparison with control group ((3.92 ± 0.23) umol/L) (Table 5). As can be seen in Table 5, the 5mC percentage levels of patients with celiac disease was significantly lower ($P \leq 0.01$) ((0.435 ± 0.020) %) than those in control group ((0.594 ± 0.040) %).

Discussion

The results of current study showed that women have more chance to get celiac disease than men and these results are in agreement with Ciacci et al. [16] who found that the disease is not only more frequent in women but is also more severe and rapid in women than men. Another study demonstrated that men and women with CD presented differences in clinical presentation at the time of diagnosis. Women exhibited more gastrointestinal symptoms and clinical signs than men [17, 18]. Another study reported that despite the fact that celiac disease is more often seen in women, there is some evidence that men may have indirect signs of higher malabsorption than women [18]. Our results indicated that patients could have CD at any age. It has been reported that CD can be diagnosed at any age with most incidence at early childhood or in the third decade of age [19, 20]. It has been reported by Al-Saadi and Abid [20] that CD clinical presentation can occur at any time of life. Early realization about CD and the development of the investigations may elevate CD diagnosis in adulthood.

Celiac disease can cause damage to the small intestine, leading to malabsorption of nutrients, including vitamin B₁₂, vitamin D₃ and other essential nutrients. This deficiency can impair the re-methylation of homocysteine to methionine, resulting in elevated homocysteine levels [21, 22]. However, our vitamin B₁₂ results are in agreement with results showing that vitamin B₁₂ deficiency is common in untreated celiac disease [23]. According to Valente et al. [24], the homocysteine concentrations are significantly higher in red cell and serum in untreated CD patients compared with controls and these results are in agreement with our results. The hyperhomocysteinemia occurrence may be related to both vitamin deficiency and genetic abnormalities of methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) and methionine synthase reductase (MTRR) enzymes [25]. Despite of heterozygous and homozygous prevalence of mutations on MTHFR be 42–47 and 9–17 % [26], and on MTRR be 50 and 19–29 %, respectively, in the general population [27] and in celiac patients this prevalence is approximately 21 % for both enzymes [28]. In untreated CD patients, the prevalence of hyperhomocysteinemia ranged from 20 to 46 % [22, 29]. In addition, Zanini et al. [29] observed 24 % prevalence of hyperhomocysteinemia in patients under treatment for 1 to 5 years, while Hallert et al. [30] found hyperhomocysteinemia in patients undergoing gluten-free diet (GFD) for 10 years. Moreover, Dickey et al. [31] and

Saibeni et al. [22] observed that newly diagnosed with CD patients presented lower concentrations of erythrocyte and serum folate than controls and serum homocysteine reduction after 1 year of GFD while De Marchi et al. [32] did not observe this effect after 6–8 months of treatment.

DNA methylation is a biochemical process that involves the addition of a methyl group (CH₃) to the cytosine or adenine bases of DNA molecules [33–35]. DNA methylation modifications of specific genomic loci have been reported to predispose to disease and cancer [33, 35]; for this reason, the first studies on DNA methylation in CD analyzed the predisposition to develop small bowel adenocarcinomas. In particular, Tost et al. found a high level of CpGs methylation and microsatellite. Correlated to the loss of MLH1 expression in three different small bowel carcinomas in CD patients, whereas this feature was not present in non-CD patients. A similar finding was observed by Diosdado et al. [37] who also detected a hypermethylation of the APC gene promoter that caused defects in the mismatch repair mechanisms in these patients. Further studies were conducted by Rizzo et al. and Lafta et al. [38, 39], they were able to identify four different CpG island methylator phenotypes, with two of them being specific for CD patients. In addition, Bergmann et al. [40] found that CD-associated small bowel carcinomas have a high-level CIM/MSI pathway, which suggests that CD and carcinogenesis are linked via aberrant CpG island methylation. Additionally, the findings indicate that small intestinal adenocarcinoma patients, especially those whose tumors have MSI, should be evaluated for CD. The results of our study showed that celiac patients presented lower B₁₂ concentrations and they did present hyperhomocysteinemia and hypomethylated DNA.

Conclusions

The findings of this study suggest that the differences in global DNA methylation levels may be used as a risk factor for developing CD, which indicates the involvement of vitamin B₁₂ and HCY in CD progression.

Acknowledgment. The authors are highly appreciative of all the patients for their great cooperation in collecting samples; they were an important part of this research. Also, the authors wish to acknowledge the staff of the Gastroenterology and Liver Teaching Hospital in the Medical City Hospital in Baghdad city, for their help in collecting the samples.

References

1. Sahin Y, Sevinc E, Bayrak NA, et al. Knowledge regarding celiac disease among healthcare professionals, patients and their caregivers in Turkey. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2022;13(6):178. doi: 10.4291/wjgp.v13.i6.178.
2. Volta U, Caio G, Stanghellini V, De Giorgio R. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998–2012) in an Italian referral center. *BMC Gastroenterology*. 2014 Dec;14:1-8. doi: 10.1186/s12876-014-0194-x.
3. Bai JC, Fried M, Corazza GR, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(2):121-126. doi: 10.1097/MCG.0b013e31827a6f83.

4. Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac Disease and Nonceliac Gluten Sensitivity: A Review. *JAMA*. 2017;318(7):647-656. doi: 10.1001/jama.2017.9730.
5. Alkhiari R. Psychiatric and Neurological Manifestations of Celiac Disease in Adults. *Cureus*. 2023 Mar 3;15(3):e35712. doi: 10.7759/cureus.35712.
6. Schuppan D, Junker Y, Barisani D. Celiac disease: from pathogenesis to novel therapies. *Gastroenterology*. 2009;137(6):1912-1933. doi: 10.1053/j.2009.09.008.
7. Anderson RP. Innate and adaptive immunity in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020;36(6):470-478. doi: 10.1097/MOG.0000000000000672.
8. Hadithi M, Mulder CJ, Stam F, Azizi J, Crusius JB, et al. Effect of B vitamin supplementation on plasma homocysteine levels in celiac disease. *World J Gastroenterol*. 2009 Feb 28;15(8):955-60. doi: 10.3748/wjg.15.955.
9. Mathew AR, Di Matteo G, La Rosa P, Barbati SA, Mannina L, et al. Vitamin B₁₂ Deficiency and the Nervous System: Beyond Metabolic Decompensation — Comparing Biological Models and Gaining New Insights into Molecular and Cellular Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(1):590. doi: 10.3390/ijms25010590.
10. Krasteva ME. Environmental Stress, Epigenetic Modifications, Adaptation, and Disease: A Fine Interplay. *Intech Open*; 2024. doi: 10.5772/intechopen.1004285.
11. Fernandez-Jimenez N, Garcia-Etxebarria K, Plaza-Izurita L, et al. The methylome of the celiac intestinal epithelium harbours genotype-independent alterations in the HLA region. *Sci Rep*. 2019;9:1298. doi: 10.1038/s41598-018-37746-6.
12. Do C, Dumont ELP, Salas M, et al. Allele-specific DNA methylation is increased in cancers and its dense mapping in normal plus neoplastic cells increases the yield of disease-associated regulatory SNPs. *Genome Biol*. 2020;21(1):153. doi: 10.1186/s13059-020-02059-3.
13. Ivanova M, Bottiglieri L, Sajjadi E, Venetis K, Fusco N. Malignancies in Patients with Celiac Disease: Diagnostic Challenges and Molecular Advances. *Genes*. 2023;14(2):376. doi: 10.3390/genes14020376.
14. Cielo D, Galatola M, Fernandez-Jimenez N, et al. Combined Analysis of Methylation and Gene Expression Profiles in Separate Compartments of Small Bowel Mucosa Identified Celiac Disease Patients' Signatures. *Sci Rep*. 2019;9(1):10020. doi: 10.1038/s41598-019-46468-2.
15. Hearn NL, Chiu CL, Lind JM. Comparison of DNA methylation profiles from saliva in coeliac disease and non-coeliac disease individuals. *BMC Med Genomics*. 2020;13(1):16. doi: 10.1186/s12920-020-0670-9.
16. Ciacci C, Cirillo M, Sollazzo R, et al. Gender and clinical presentation in adult celiac disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1995 Jan 1;30(11):1077-81. doi: 10.3109/00365529509101610.
17. Lima RF, Maria da Silva Kotze L, Kotze LR, Chrisostomo KR, Nisihara R. Gender-Related Differences in Celiac Patients at Diagnosis. *Arch Med Res*. 2019;50(7):437-441. doi: 10.1016/j.amed.2019.11.007.
18. Bai D, Brar P, Holleran S, Ramakrishnan R, Green PH. Effect of gender on the manifestations of celiac disease: evidence for greater malabsorption in men. *Scand J Gastroenterol*. 2005;40(2):183-187. doi: 10.1080/00365520510011498.
19. Trovato CM, Raucci U, Valitutti F, et al. Neuropsychiatric manifestations in celiac disease. *Epilepsy Behav*. 2019;99:106393. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.06.036.
20. Al-Saadi HA, Abid AH. Celiac disease in Karbala. *Journal of Kerbala University*. 2009;7:51-61.
21. Obaid RM, Yaseen FT, Salim AK. Correlation between vitamin D₃ (cholecalciferol) and thyroid diseases in Iraqi patients. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*. 2020;14(4):3379-3382.
22. Saibeni S, Lecchi A, Meucci G, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in adult gluten-sensitive enteropathy at diagnosis: role of B₁₂, folate, and genetics. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005 Jun 1;3(6):574-80. doi: 10.1016/S1542-3565(05)00022-4.
23. Dahele A, Ghosh S. Vitamin B₁₂ deficiency in untreated celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):745-750. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03616.x.
24. Valente FX, Campos TN, Moraes LFS, et al. B vitamins related to homocysteine metabolism in adults celiac disease patients: a cross-sectional study. *Nutr J*. 2015;14:110. doi: 10.1186/s12937-015-0099-8.
25. Santilli F, Davi G, Patrono C. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: A mechanistic and clinical perspective. *Vascul Pharmacol*. 2016;78:1-9. doi: 10.1016/j.vph.2015.06.009.
26. Deloughery TG, Evans A, Sadeghi A, et al. Common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Correlation with homocysteine metabolism and late-onset vascular disease. *Circulation*. 1996;94(12):3074-3078. doi: 10.1161/01.cir.94.12.3074.
27. Jacques PF, Bostom AG, Selhub J, et al. Effects of polymorphisms of methionine synthase and methionine synthase reductase on total plasma homocysteine in the NHLBI Family Heart Study. *Atherosclerosis*. 2003;166(1):49-55. doi: 10.1016/s0021-9150(02)00204-6.
28. Casella G, Bassotti G, Villanacci V, Di Bella C, Pagni F, et al. Is hyperhomocysteinemia relevant in patients with celiac disease? *World J Gastroenterol*. 2011 Jun 28;17(24):2941-4. doi: 10.3748/wjg.v17.i24.2941.
29. Zanini B, Mazzoncini E, Lanzarotto F, et al. Impact of gluten-free diet on cardiovascular risk factors. A retrospective analysis in a large cohort of coeliac patients. *Dig Liver Dis*. 2013;45(10):810-815. doi: 10.1016/j.dld.2013.04.001.
30. Hallert C, Grant C, Grehn S, et al. Evidence of poor vitamin status in coeliac patients on a gluten-free diet for 10 years. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(7):1333-1339. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01283.x.
31. Dickey W, Ward M, Whittle CR, et al. Homocysteine and related B-vitamin status in coeliac disease: Effects of gluten exclusion and histological recovery. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(6):682-688. doi: 10.1080/00365520701881118.
32. De Marchi S, Chiarioni G, Prior M, Arosio E. Young adults with coeliac disease may be at increased risk of early atherosclerosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(2):162-169. doi: 10.1111/apt.12360.
33. Smith ZD, Meissner A. DNA methylation: roles in mammalian development. *Nat Rev Genet*. 2013;14(3):204-220. doi: 10.1038/nrg3354.
34. Al-Rubaye RH, Al-Jumaily RMK. Evaluation of oxidative stress activity and the levels of homocysteine, vitamin B₁₂, and DNA methylation among women with breast cancer. *J Adv Biotechnol Exp Ther*. 2023;6(1):149-160. doi: 10.5455/jabet.2023.d114.
35. Hussein NAK, Al-Sarray, B. Deep Learning and Machine Learning via a Genetic Algorithm to Classify Breast Cancer DNA Data. *Iraqi Journal of Science*. 2022;63(7):3153-3168.
36. Al-Jumaily RM, Al-Sheakli II, Muhammed HJ, Al-Rubaii BA. Gene expression of Interleukin-10 and Foxp3 as critical

biomarkers in rheumatoid arthritis patients. *Biomedicine*. 2023;43(4):1183-7. doi: 10.51248/v43i4.3107.

37. Diosdado B, Buffart TE, Watkins R, et al. High-resolution array comparative genomic hybridization in sporadic and celiac disease-related small bowel adenocarcinomas. *Clin Cancer Res*. 2010;16(5):1391-1401. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1773.

38. Rizzo F, Vanoli A, Sahnane N, et al. Small-bowel carcinomas associated with celiac disease: transcriptomic profiling shows predominance of microsatellite instability-immune and mesenchymal subtypes. *Virchows Arch*. 2020;476(5):711-723. doi: 10.1007/s00428-019-02675-w.

39. Lafta FM, Al-Jumaily RM, Rasoul LM. Global DNA methylation levels in Epstein-Barr-Virus-positive Iraqi patients with acute lymphoblastic leukaemia. *Iraqi Journal of Science*. 2023 Feb 28;1109-18. doi: 10.24996/ij.s.2023.64.3.7.

40. Bergmann F, Singh S, Michel S, et al. Small bowel adenocarcinomas in celiac disease follow the CIM-MSI pathway. *Oncol Rep*. 2010;24(6):1535-1539. doi: 10.3892/or_00001015.

Received 02.08.2024

Revised 12.09.2024

Accepted 24.10.2024 ■

Information about authors

F.T. Yaseen, PhD Student, Department of Biology, College of Science, University of Baghdad, Baghdad, Iraq; e-mail: Farah.Tareq2102@Sc.uobaghdad.edu.iq; <https://orcid.org/0009-0006-6826-2754>
R.M.Kh. Al-Jumaily, PhD in Molecular Cytology, Assistant Professor, Department of Biology, College of Science, University of Baghdad, Baghdad, Iraq, e-mail: rakadaljumaily@gmail.com, rakad.aljumaily@sc.uobaghdad.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0001-9455-6410>

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

Authors' contribution. R.M.Kh. Al-Jumaily, F.T. Yaseen — planning, writing and editing of this review article.

Farah Tareq Yaseen, Rakad M.Kh. Al-Jumaily

Department of Biology, College of Science, University of Baghdad, Baghdad, Iraq

Оцінка глобального метилювання ДНК, рівнів гомоцистеїну та вітаміну В₁₂ у пацієнтів із целиакією

Резюме. Целиакія — це імуносередковане захворювання, спричинене непереносимістю глютену в генетично сприйнятливих осіб, що характеризується хронічним запаленням, яке здебільшого вражає тонкий кишечник. **Мета:** оцінити потенційну роль деяких серологічних біомаркерів, включаючи вітамін В₁₂ і гомоцистеїн (НСУ), у прогресуванні целиакиї, а також їхній зв'язок із глобальним метилюванням ДНК (5mC). **Матеріали та методи.** У дослідження включено 40 пацієнтів середнім віком (36,60 ± 2,03) року (діапазон від 15 до 60), які страждали на целиакію. Діагноз підтверджено серологічними дослідженнями та кишковою ендоскопією в Gastroenterology and Liver Teaching Hospital (Medical City Hospital, Багдад). Крім того, 40 здорових осіб середнім віком (32,22 ± 1,97) року (діапазон від 16 до 59) увійшли в контрольну групу. Рівень серологічних біомаркерів у сироватці крові перевіряли за допомогою імунферментного аналізу. Також було оцінено

ДНК, виділену з цільної крові, і рівні 5mC. **Результати.** Аналіз серологічних біомаркерів показав, що середній вміст вітаміну В₁₂ значно знижується у хворих на целиакію порівняно зі здоровими особами контрольної групи: (109,80 ± 2,53) та (143,65 ± 2,36) пг/мл. Крім того, продемонстровано вірогідне збільшення НСУ у пацієнтів із целиакією відносно здорового контролю — (10,60 ± 0,41) і (3,92 ± 0,23) мкмоль. Результати глобального метилювання ДНК показали значне зниження (P ≤ 0,01) у зразках крові пацієнтів із целиакією (0,435 ± 0,020) порівняно з контрольною групою (0,594 ± 0,040). **Висновки.** Результати цього дослідження свідчать, що відмінності в рівнях глобального метилювання ДНК можуть використовуватися як фактор ризику розвитку целиакиї, що вказує на участь вітаміну В₁₂ і НСУ у прогресуванні хвороби.

Ключові слова: целиакія; гомоцистеїн; вітамін В₁₂; метилювання ДНК

УДК 616.36-031.81-002.16-008.6-073-079.7:615.849]-047.37

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.4.2024.638>

Зюзь Н.Ю., Богомаз В.М.

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

Ретроспективне дослідження частоти діагностування дифузних змін паренхіми печінки за результатами радіологічних досліджень

Резюме. Актуальність. Поширеність хронічної патології печінки є значною і зростає в більшості країн світу.

Мета: проаналізувати частоту діагностування структурних дифузних змін печінки радіологічними методами в різних статевих-вікових групах дорослого населення. **Матеріали та методи.** Досліджено 65 570 унікальних протоколів ультразвукових досліджень та 1212 МРТ-досліджень гепатобіліарної системи пацієнтів віком 18 років і старше. При статистичному аналізі кількісних ознак проводилася перевірка розподілу показників на нормальність за критерієм Шапіро — Уїлка. Для проведення порівняння частот використаний критерій χ^2 -квадрат. Для з'ясування зв'язку ризику виникнення дифузних змін печінки з факторними ознаками використано метод побудови моделей логістичної регресії. Для оцінки ступеня вираженості зв'язку між ознаками розраховано показник відношення шансів (ВШ) та його 95% вірогідний інтервал (ВІ). Для оцінки якості прогнозу моделі розраховано *area under the curve* (AUC) та її 95% ВІ. Рівень статистичної значущості вибраний на рівні 5 % ($p = 0,05$). Дослідження ухвалено локальною етичною комісією. **Результати.** Частота діагностування дифузних змін паренхіми печінки при ультразвуковому дослідженні у В-режимі в загальній вибірці становила 12,5 % (у жінок — 8,7 %, у чоловіків — 18,2 %). Знайдено статистично значиме збільшення ($p < 0,01$) шансу розвитку дифузних змін печінки за даними УЗД (ВШ = 1,01, 95% ВІ 1,01–1,02) зі збільшенням віку на кожен рік. В однофакторній моделі логістичної регресії чоловіки, за даними УЗД, мали в 2,3 раза вищі шанси розвитку дифузних змін печінки, ніж жінки ($p < 0,01$), AUC = 0,604 (95% ВІ 0,598–0,61). У загальній вибірці пацієнтів, яким виконано МРТ гепатобіліарної системи, частота діагностування жирової інфільтрації печінки становила 37 % (95% ВІ 34,3–39,8 %). Зокрема, серед 700 жінок частота інцидентів була 34,1 % (95% ВІ 30,7–37,7 %), серед 512 чоловіків — 41,0 % (95% ВІ 36,8–45,3 %). **Висновки.** Частота діагностування дифузних змін печінки є достатньо високою (12,5 % за даними УЗД та 37 % за даними МРТ) і зростає з віком серед дорослого працездатного населення. З огляду на різноманіття чинників прогресування хронічних захворювань печінки та важливість виокремлення пацієнтів високого ризику розвитку цирозу печінки, потрібне широке впровадження неінвазивних діагностичних тестів, технічне дооснащення спеціалізованих закладів охорони здоров'я. Отримані дані можуть бути орієнтирами для розрахунку потреб у вторинній медичній допомозі та вдосконалення клінічних маршрутів пацієнтів.

Ключові слова: хронічні захворювання печінки; ультразвукова діагностика; МРТ

Вступ

Забезпечення якості медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю потребує, серед іншого, актуальних оцінок поширеності хронічної гепатобіліарної патології. Глобальні тенденції поширеності захворювань печінки достатньо тривожні [17]. За оцінкою Мун та співавторів [14], незважаючи на те, що вакцинація, скринінг і кампанії противірусного лікування ге-

патитів В і С зменшили тягар хронічних хвороб печінки у деяких частинах світу, супутнє збільшення вживання ін'єкційних наркотиків, зловживання алкоголем та поширення метаболічного синдрому загрожують цим тенденціям. Згідно з результатами опитування польських лікарів, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) була найпоширенішим захворюванням печінки, що потребувало медичних консультацій. Реальна

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

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

Для кореспонденції: Зюзь Наталія Юріївна, асистент кафедри сучасних технологій медичної діагностики та лікування, завідувач відділення променевої діагностики та променевої терапії Університетської клініки, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: natzyuz1@gmail.com; тел.: +380 (68) 848-28-18
For correspondence: Nataliia Ziuz, Assistant at the Department of Modern Technologies of Medical Diagnosis and Treatment, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of University Clinic, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: natzyuz1@gmail.com; phone: +380 (68) 848-28-18

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

захворюваність може бути недооціненою через скерування на подальшу діагностику лише пацієнтів з аномальними амінотрансферазами [2]. В Україні пацієнти з хронічними гепатитами й цирозами печінки також становлять значну частину в амбулаторній і стаціонарній медичній практиці [1].

Сучасні методи візуалізації значно поліпшили розпізнавання патологій гепатобіліарної системи [10, 15, 16]. Радіологічна семіотика хронічних захворювань печінки наразі є загальновідомою. Згідно з чинними настановами Європейської асоціації з вивчення хвороб печінки, ультразвукове дослідження (УЗД) визнано базовим методом візуалізації органів гепатобіліарної системи в оцінці пацієнтів із підтвердженою раніше або підозрюваною патологією печінки [5]. Результати мультимодального ультразвукового дослідження запропоновано враховувати для оптимізації маршруту пацієнтів з метаболічно асоційованою стеатотичною хворобою печінки [18]. Кількісні біомаркери візуалізації печінки є перспективними для вимірювання тяжкості захворювання, зменшення варіабельності між операторами та мають потенціал для все більшого застосування в клінічній практиці [6]. Попри певні обмеження зростає впровадження не лише сонографії, а й комп'ютерної томографії (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ), зокрема з гепатоспецифічними контрастами. Неінвазивні методи візуалізації відіграють важливу роль у діагностиці цирозу, особливо в оцінці його ранніх ознак. Діагностична точність оцінки паренхіми печінки для прогнозування цирозу, за даними багатофакторного аналізу, становить 66,0, 71,9 та 67,9 % для УЗД, КТ та МРТ відповідно [12].

Метааналіз шести досліджень з використанням МРТ-PDFF засвідчив високу діагностичну цінність цієї методики для оцінки вмісту жиру в печінці та класифікації гістологічного ступеня стеатозу у пацієнтів з НАЖХП [7, 9].

Епідеміологічні дані стосовно хронічних захворювань печінки в Україні є обмеженими, зокрема через те, що виконання досконалого багатофакторного популяційного дослідження такого типу є дуже складним організаційно й високовитратним. Частота діагностування дифузних змін структури паренхіми печінки при радіологічних дослідженнях може розглядатися як орієнтовний індикатор поширеності хронічних запальних та метаболічно асоційованих уражень печінки з огляду на обмежену чутливість різних неінвазивних методик.

Мета: оцінити частоту випадків діагностування структурних дифузних змін печінки радіологічними методами в різних статеві-вікових групах дорослого населення.

Матеріали та методи

Нами було проведено когортне ретроспективне дослідження радіологічних змін печінки. За спеціальним комп'ютерним алгоритмом було проаналізовано 65 570 унікальних протоколів ультразвукових досліджень та 1212 МРТ-досліджень гепатобіліарної системи пацієнтів віком 18 років і старше у двох багатопрофільних медичних центрах (Київ, Одеса, 2021 рік). За ключовими словами у тексті протоколу та висновків дослідження

у двох різних вибірках хворих всі пацієнти (незалежно від причин скерування на дослідження) поділені на дві підгрупи: з наявною семіотикою дифузних змін печінки та без радіологічних ознак дифузних змін паренхіми печінки. Критеріями включення були: підвищена (посилена) ехогенність печінки, стеатоз, жировий гепатоз. Критеріями виключення з дослідження були: знижена ехогенність та неоднорідна структура печінки. Визначено частоту інцидентів дифузних змін печінки загалом та залежно від статі й віку пацієнтів. Медіани віку вибірки пацієнтів, які були оглянуті сонографічно: медіана віку загальної вибірки Me (Q1–QIII) — 46,9 р. (33–60), зокрема медіана віку жінок Me (Q1–QIII) — 47,54 р. (32–61), медіана віку чоловіків Me (Q1–QIII) — 45,99 р. (33–58). Медіани віку вибірки пацієнтів, які досліджені за допомогою МРТ: медіана віку загальної вибірки Me (Q1–QIII) — 55,94 р. (46–66), зокрема медіана віку жінок Me (Q1–QIII) — 55,0 р. (45–66), медіана віку чоловіків Me (Q1–QIII) — 57,22 р. (45–67). Ультразвукові дослідження були виконані на приладах ультразвукової діагностики базового та експертного класу для амбулаторних і стаціонарних пацієнтів, що обстежувалися за скеруванням лікарів та самозверненням. МРТ-дослідження виконані на томографі з напруженістю поля 1,5 Т. При статистичному аналізі кількісних ознак проводилася перевірка розподілу показників на нормальність за критерієм Шапіро — Уїлка. Закон розподілу відрізнявся від нормального, тому для подання даних розраховувалася медіана та міжквартильний інтервал — Me (Q1–QIII). Для подання якісних ознак розраховувалася частота у відсотках та 95% вірогідний інтервал (ВІ). Для проведення порівняння частот використаний критерій χ^2 -квадрат. Для з'ясування зв'язку ризику виникнення дифузних змін з факторними ознаками (стать та вік пацієнта) використано метод побудови моделей логістичної регресії. Для оцінки ступеня вираженості зв'язку факторних ознак з результуючою ознакою розраховано показник відношення шансів (ВШ) та його 95% ВІ. Для оцінки якості прогнозу моделі розраховано area under the curve (AUC) та її 95% ВІ. Рівень статистичної значущості вибраний на позначці 5 % ($p = 0,05$), що є достатнім для подібних досліджень.

Результати

Частота сонографічного діагностування дифузних змін паренхіми печінки в загальній вибірці 65 570 пацієнтів становила 12,5 % (95% ВІ, 12,3–12,8 %). Вона виражено відрізнялась у різних вікових та статевих групах (рис. 1). Загалом серед 39 205 жінок частота діагностування становила 8,7 % (95% ВІ 8,4–9,0 %). Серед 26 365 чоловіків частота діагностування була вищою і становила 18,2 % (95% ВІ 17,7–18,6 %).

При проведенні однофакторного аналізу виявлено статистично значиме збільшення ($p < 0,01$) ризику розвитку дифузних змін печінки (ВШ = 1,01, 95% ВІ 1,01–1,02) зі збільшенням віку на кожен одиницю, площа під кривою AUC = 0,6 (95% ВІ 0,594–0,605).

В однофакторній моделі логістичної регресії чоловіки мають в 2,3 раза вищі шанси розвитку дифузних змін печінки, ніж жінки ($p < 0,01$), AUC = 0,604 (95% ВІ

Таблиця 1 — Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику розвитку дифузних змін печінки за даними сонографії у В-режимі

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ)	
Вікові групи	18–30	Референтний		
	31–40	1,09 ± 0,05	< 0,01	2,9 (2,7–3,3)
	41–50	1,65 ± 0,05	< 0,01	5,2 (4,72–5,8)
	51–60	1,88 ± 0,05	< 0,01	6,6 (5,9–7,3)
	61–70	1,79 ± 0,05	< 0,01	6,0 (5,4–6,7)
	71–80	1,02 ± 0,06	< 0,01	2,8 (2,4–3,1)
	81–90	0,36 ± 0,10	< 0,01	1,4 (1,1–1,7)
	> 90	-1,41 ± 0,70	0,04	0,24 (0,06–0,97)
Вік	0,0140 ± 0,0006	< 0,01	1,01 (1,01–1,02)	
Стать	Жінки	Референтний		
	Чоловіки	0,84 ± 0,02	< 0,01	2,33 (2,23–2,45)

0,598–0,61). При стандартизації за віком чоловіки також мають вищі шанси розвитку дифузних змін (ВШ = 2,4, 95% ВІ 2,3–2,5) ($p < 0,01$). Показники частоти діагностування сонографічних дифузних змін серед пацієнтів різних вікових і статевих підгруп подані на рис. 1.

Частота діагностування дифузних змін печінки за даними ультразвукового дослідження у В-режимі зростає з віком пацієнтів ($p < 0,01$ за критерієм χ^2 -квадрат) і сягала максимуму у віковому діапазоні 51–65 років, у якому кожен п'ятий обстежений пацієнт мав ознаки дифузних змін печінки. Зменшення частоти розпізнавання таких змін в підгрупах пацієнтів старше за 65 років і вирівнювання статевої диспропорції частоти інцидентів може бути пояснене вибуттям хворих зі спостереження, зокрема через передчасну смертність, яка може бути

обумовлена як наслідками прогресування і декомпенсації власне гепатобілярної патології, так і можливою реалізацією підвищеного ризику серцево-судинних катастроф та онкологічної патології, що властиво таким категоріям хворих.

У загальній вибірці 1212 дорослих пацієнтів, яким виконано МРТ гепатобілярної системи, частота діагностування ознак жирової інфільтрації печінки становила 37 % (95% ВІ 34,3–39,8 %). Зокрема, серед 700 жінок частота інцидентів була 34,1 % (95% ВІ 30,7–37,7 %), серед 512 чоловіків — 41,0 % (95% ВІ 36,8–45,3 %). Розподіл пацієнтів за віком був нерівномірним, і медіана віку для хворих, обстежених за допомогою МРТ, була вищою, ніж медіана віку хворих, яким було виконано сонографію. Медіана віку загальної вибірки

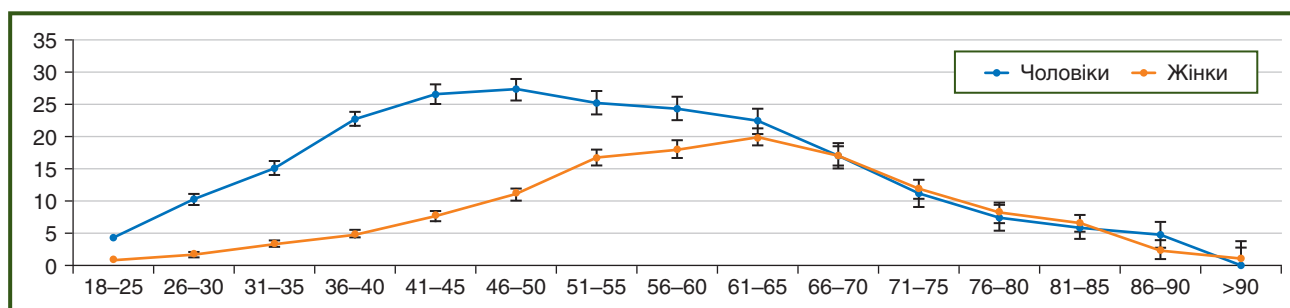


Рисунок 1 — Частота випадків сонографічного діагностування дифузних змін печінки у статево-вікових групах дорослих пацієнтів, указано частоту у відсотках та 95% ВІ

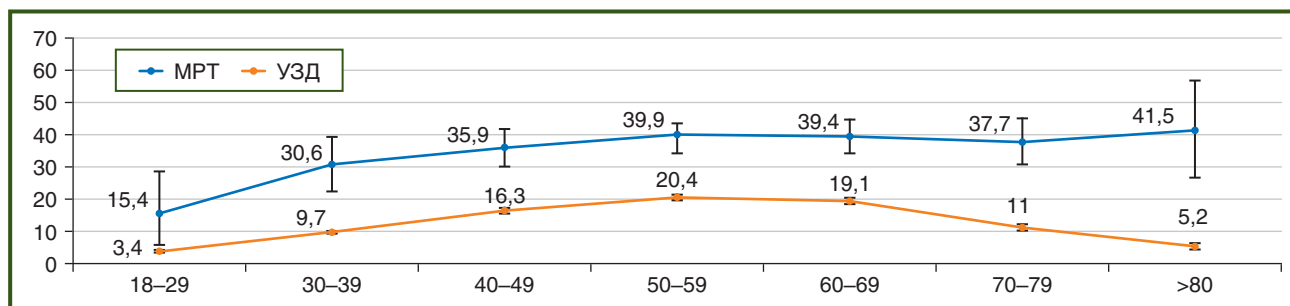


Рисунок 2 — Частота випадків діагностування дифузних змін печінки в різних вікових групах дорослих пацієнтів за результатами сонографії та МРТ, указано частоту у відсотках та 95% ВІ

Таблиця 2 — Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику розвитку стеатозу печінки за даними МРТ печінки

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значимості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник відношення шансів, ВШ (95% ВІ)	
Вікові групи	18–29	Референтний		
	30–39	0,88 ± 0,48	0,069	2,4 (0,93–6,3)
	40–49	1,12 ± 0,46	0,015	3,0 (1,24–7,6)
	50–59	1,29 ± 0,45	< 0,01	3,65 (1,48–8,98)
	60–69	1,27 ± 0,45	< 0,01	3,57 (1,45–8,77)
	70–79	1,20 ± 0,47	0,01	3,33 (1,32–8,4)
	> 80	1,35 ± 0,54	0,012	3,9 (1,34–11,3)
Вік	0,011 ± 0,004	0,011	1,01 (1,0–1,02)	
Стать	Жінки	Референтний		
	Чоловіки	0,29 ± 0,12	0,014	1,34 (1,06–1,7)

пацієнтів, які досліджені за допомогою МРТ, Me (QI–QIII) — 55,94 р. (46–66), зокрема медіана віку жінок Me (QI–QIII) — 55,0 р. (45–66), медіана віку чоловіків Me (QI–QIII) — 57,22 р. (45–67).

При проведенні однофакторного аналізу виявлено статистично значиме збільшення ($p = 0,011$) ризику розвитку стеатозу печінки (ВШ = 1,01, 95% ВІ 1,0–1,02) зі збільшенням віку на кожен одиницю, AUC = 0,537 (95% ВІ 0,505–0,57). Для вікової підгрупи 30–39 статистично значуще збільшення ризику порівняно з референтною групою не знайдено. В однофакторній моделі логістичної регресії, за даними МРТ печінки, чоловіки мають в 1,34 раза вищі шанси розвитку стеатозу печінки, ніж жінки ($p = 0,014$), ВШ = 1,34 (95% ВІ 1,06–1,7) AUC = 0,536 (95% ВІ 0,507–0,565). При врахуванні вікових відмінностей чоловіки також мають гірший прогноз (вищий ризик розвитку стеатозу) (ВШ = 1,3, 95% ВІ 1,04–1,6).

Обговорення

За даними літератури, ефективність сонографії у В-режимі для виявлення легкого стеатозу є низькою і не перевищує 65 % [3, 4]. Загальна чутливість і специфічність УЗД у В-режимі при порівнянні з гістологічною оцінкою біоптату печінки як еталонним тестом становили відповідно 84,8 і 93,6 %, з AUC = 0,93 (95% ВІ 0,91–0,95) [9]. Знайдена нами при сонографії частота інцидентів дифузних змін печінки, які переважно відображають саме жирову трансформацію печінки, може бути меншою за реальну поширеність у популяції хронічних захворювань печінки, серед яких безумовними лідерами є метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки, хронічні вірусні гепатити, алкогольна хвороба печінки на різних стадіях. За результатами перехресного дослідження біоптатів печінки хворих на аутоімунний гепатит, первинний склерозуючий холангіт, токсичне ураження печінки та первинний біліарний цироз встановлено, що 12,4–18,2 % з цих пацієнтів мали супутню стеатотичну хворобу печінки. У цьому ж дослідженні було встановлено, що переважна більшість (94 %) випадків стеатозу печінки визначені як метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки MAFLD [3].

Певним обмеженням нашого дослідження є відсутність даних про ступінь змін паренхіми печінки за даними УЗД.

Частота випадків діагностування дифузних змін печінки в різних вибірках дорослих пацієнтів за результатами УЗД та МРТ статистично відрізнялася ($p < 0,01$ за критерієм χ^2 -квадрат). Одним з чинників цього може бути відмінність у медіані віку між двома вибірками. Частота діагностування дифузних змін при сонографії може бути нижчою за реальну поширеність хронічних захворювань печінки, оскільки відомо про недостатню чутливість В-режиму для діагностування першої стадії стеатозу [8]. Також слід зауважити, що МРТ-дослідження переважно використовується для складних клінічних випадків, коли більша поширеність дифузних патологічних змін є очікуваною. У діагностуванні помірної і тяжкої жирової дистрофії печінки сонографія у В-режимі, за даними метааналізу, демонструвала такі ж результати, як КТ або МРТ [9].

МРТ наразі є високочутливим неінвазивним дослідженням печінки, призначеним для оцінки як вогнищевих, так і дифузних змін паренхіми [10, 11]. Обмежена доступність МРТ в Україні та її висока собівартість не дозволяють використовувати технологію для скринінгових досліджень гепатобіліарної системи. Частота інцидентів жирової інфільтрації печінки пацієнтів, що увійшли в наше дослідження, може відрізнятися від популяційної, оскільки всі дослідження виконувалися коштом пацієнтів. Очікувана вища поширеність хронічної патології печінки в менш соціально захищених групах населення. Частота діагностування дифузних змін печінки в найстарших вікових групах потребує уточнення в подальших дослідженнях.

Пацієнти з хронічною гепатобіліарною патологією в реальній клінічній роботі потребують мультидисциплінарного підходу, який може включати сімейних лікарів, гастроентерологів, гепатологів експертних центрів, радіологів, патоморфологів, хірургів-трансплантологів, хірургів-онкологів тощо [13, 18]. Поліпшення якості діагностики дифузних захворювань печінки створить можливості для своєчасного розпізнавання оборотних порушень метаболізму й структури печінки та сприятиме дотриманню актуальних міжнародних терапевтичних рекомендацій.

Висновки

Частота діагностування дифузних змін печінки є достатньо високою (12,5 % за даними УЗД та 37 % за даними МРТ) і зростає з віком серед дорослого працездатного населення. З огляду на різноманіття чинників прогресування хронічних захворювань печінки та важливість виокремлення пацієнтів високого ризику розвитку цирозу печінки, потрібне широке впровадження неінвазивних діагностичних тестів, технічне дооснащення спеціалізованих закладів охорони здоров'я. Отримані дані можуть бути орієнтирами для розрахунку потреб у вторинній медичній допомозі та вдосконалення клінічних маршрутів пацієнтів.

Перспективи. Використання нових технологій кількісної оцінки акустичних параметрів тканини печінки відкриває можливості більш точного стадіювання дифузних змін печінки при ультразвукових дослідженнях. Це дозволить, з одного боку, бути більш аргументованими у визначенні потреб в тих чи інших технологіях лікування та водночас краще комунікувати з хворими на оборотних стадіях захворювань, коли потрібні зміни їх харчової поведінки чи збільшення фізичної активності. Програмне забезпечення та застосування гепатоспецифічних контрастів виводять МРТ-дослідження гепатобіліарної системи на перші позиції серед візуалізаційних досліджень для більшості видів патології печінки.

Для збільшення прогностичної якості моделі щодо виявлення дифузних змін печінки необхідне проведення подальших досліджень зі збільшенням кількості факторних ознак.

Застосування нових груп фармпрепаратів розширює можливості в лікуванні метаболічно асоційованої хвороби печінки, яка наразі є найбільш частою причиною формування радіологічної симптоматики дифузних структурних змін печінки. Об'єктивізація впливу терапії на характеристики паренхіми формує попит на кількісні технології ультразвукової та магнітно-резонансної оцінки печінки, що є перспективним напрямком подальших досліджень.

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

Інформація про фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Список літератури

1. Bogomaz V, Natrus L, Ziuz N and Starodub T. Management of gallstone disease and chronic liver diseases during the COVID-19 outbreak in Ukraine: an ecological study, *International Journal of Health Governance*. 2023;29(1):45-53. doi: 10.1108/IJHG-09-2023-0087.
2. Ciećko-Michalska I, Szczepanek M, Tobiasz-Adamczyk B, Mach T. Non-alcoholic fatty liver disease in Poland: how and at what stage is diagnosed, and how is treated. A survey study. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(3):173-177. doi: 10.5114/pg.2019.88165.
3. Danielsson O, Vesterinen T, Arola J, Åberg F, Nissinen MJ. Co-existence of metabolic-associated fatty liver disease and autoimmune or toxic liver disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. July 2024;36(7):961-969. doi: 10.1097/MEG.0000000000002785.

4. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2009;51:1061-1067. doi: 10.1016/j.jhep.2009.09.001.

5. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guideline Panel, Chair: EASL Governing Board representative, & Panel members (2021). *EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis — 2021 update*. *Journal of Hepatology*. 2021;75(3):659-689. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025.

6. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019;25:6053-6062. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i40.6053>.

7. Gu J, Liu S, Du S, et al. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2019;29:3564-3573. doi: 10.1007/s00330-019-06072-4.

8. Hepburn MJ, Vos JA, Fillman EP, Lawitz EJ. The accuracy of the report of hepatic steatosis on ultrasonography in patients infected with hepatitis C in a clinical setting: a retrospective observational study. *BMC Gastroenterol*. 2009;5:14. doi: 10.1186/1471-230X-5-14.

9. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, Clark JM. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54:1082-1090. doi: 10.1002/hep.24452.

10. Huang, DQ, Fowler KJ, Liao J, et al. Comparative efficacy of an optimal exam between ultrasound versus abbreviated MRI for HCC screening in NAFLD cirrhosis: A prospective study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2022;55(7):820-827. doi: 10.1111/apt.16844.

11. Ichikawa S, Goshima S. Clinical Significance of Liver MR Imaging. *Magn Reson Med Sci*. 2023 Apr 1;22(2):157-175. doi: 10.2463/mrms.rev.2022-0100.

12. Kudo M, Zheng RQ, Kim SR, et al. Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis. A multicenter collaborative study. *Intervirol*. 2008;51(1):17-26. doi: 10.1159/000122595.

13. Luca M, Ignazio G, Francesco L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and the risk of fibrosis in Italian primary care services: GPS-NAFLD Study. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of Disease*. 2022;42(12):2632-2645. doi: 10.1111/liv.15443.

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

15. Ronot M, Leporq B, Van Beers BE, Vilgrain V. CT and MR perfusion techniques to assess diffuse liver disease. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45:3496-3506. doi: 10.1007/s00261-019-02338-z.

16. Vernuccio F, Cannella R, Bartolotta TV, et al. Advances in liver US, CT, and MRI: moving toward the future. 2021;5:52. doi: 10.1186/s41747-021-00250-0.

17. Younossi ZM, Wong G, Anstee QM, & Henry L. The Global Burden of Liver Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2023;21(8):1978-1991. doi: 10.1016/j.cgh.2023.04.015.

18. Ziuz N, Bogomaz V. Ultrasound technologies in algorithms for the management of chronic liver diseases. *Clinical and Preventive Medicine*. 2024;4:94-102. doi: 10.31612/2616-4868.4.2024.13.

Отримано/Received 06.10.2024
Рецензовано/Revised 17.10.2024
Прийнято до друку/Accepted 26.10.2024 ■

Information about authors

Nataliia Ziuz, Assistant at the Department of Modern Technologies of Medical Diagnosis and Treatment, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of University Clinic, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: natzyuz1@gmail.com; phone: +380 (68) 848-28-18; <https://orcid.org/0009-0009-5689-0886>

Volodymyr Bogomaz, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: vmbogomaz@gmail.com; phone: +380 (67) 238-17-77; <https://orcid.org/0000-0003-1493-6558>

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 research has no external sources of funding.

N.Yu. Ziuz, V.M. Bogomaz

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Retrospective study of the frequency of diagnosing diffuse changes in the liver parenchyma according to the results of radiological studies

Abstract. Background. The prevalence of chronic liver pathology is high and increasing in most countries of the world. **Objective:** to evaluate the incidence rate of structural diffuse changes in the liver using radiological methods in different sex-age groups of the adult population. **Materials and methods.** 65,570 unique protocols of ultrasound examination and 1,212 magnetic resonance imaging (MRI) of the hepatobiliary system were studied in patients aged 18 years and older. During the statistical analysis of quantitative features, the distribution of indicators for normality was checked according to the Shapiro-Wilk test. The chi-square test was used to compare frequencies. To determine the relationship between the risk of diffuse liver changes and factor characteristics, we used the method of building logistic regression models. To assess the relationship between the factor traits and the resulting trait, the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were calculated. To assess the quality of the model's prediction, the area under the curve (AUC) and 95% CI were calculated. The level of statistical significance was chosen at 5 % ($p = 0.05$). The study was approved by the local ethics committee. **Results.** The frequency of diagnosing diffuse changes in the liver parenchyma during B-mode ultrasound examination in the total sample was 12.5 % (in women — 8.7 %, in men — 18.2 %). A statistically significant

increase ($p < 0.01$) in the risk of developing diffuse changes in the liver was found (OR = 1.01 (95% CI 1.01–1.02 %) with increasing age for each year. In the univariate logistic regression model, men had a 2.3 times higher chances of developing diffuse liver changes than women ($p < 0.01$), AUC = 0.604 (95% CI 0.598–0.61 %). In the general sample of patients who underwent MRI of the hepatobiliary system, the frequency of diagnosing fatty infiltration of the liver was 37 % (95% CI 34.3–39.8 %). In particular, among 700 women, the frequency of incidents was 34.1 % (95% CI 30.7–37.7 %), among 512 men — 41.0 % (95% CI 36.8–45.3 %). **Conclusions.** The prevalence of diffuse liver changes is high (12.5 % according to ultrasound and 37 % according to MRI) and increases with age among the adult population of working age. Given the variety of factors contributing to the progression of chronic liver diseases and the importance of identifying patients at high risk of developing liver cirrhosis, there is a need for widespread implementation of non-invasive diagnostic tests and technical upgrading of specialized healthcare facilities. The data obtained can serve as landmarks for calculating the needs for secondary care and improving clinical pathways for patients.

Keywords: chronic liver diseases; ultrasound diagnosis; magnetic resonance imaging

УДК 616.361-002-039.5-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.4.2024.639>

Дибя М.Б.¹, Березенко В.С.^{1,2}

¹ ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ, Україна

² Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Фенотипи первинного склерозуючого холангіту в дітей

Резюме. Актуальність. Первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) у дітей — рідкісне хронічне імуніопосередковане захворювання жовчних шляхів, яке порівняно із захворюванням в дорослих має менш агресивний перебіг з ураженням внутрішньопечінкових жовчних проток і поєднується з аутоімунним гепатитом, що створює особливий клінічний фенотип ПСХ — аутоімунний склерозуючий холангіт (АСХ). Хоча імуносупресивна терапія ефективна для контролю аутоімунного запалення, вона не гальмує прогресування фіброзних змін навколо жовчних проток, що, на жаль, призводить до формування біліарного цирозу печінки. Дослідження, спрямовані на вивчення клінічного перебігу ПСХ у дітей і вдосконалення ранньої діагностики, є актуальними, особливо з огляду на обмежений доступ до сучасних діагностичних методів, таких як магнітно-резонансна холангіопанкреатографія, потребу в інвазивних дослідженнях і відсутність стандартизованих діагностичних критеріїв, адаптованих до дитячого віку, що ускладнює діагностику і лікування цих пацієнтів. **Мета дослідження:** дослідити особливості клінічного перебігу первинного склерозуючого холангіту в дітей і підлітків залежно від фенотипу захворювання з метою розробки індивідуалізованих підходів до лікування. **Матеріали та методи.** Виконано ретроспективний і проспективний аналіз клінічного перебігу первинного склерозуючого холангіту в когорті дітей і підлітків, які лікувалися і спостерігалися у відділенні дитячої гепатології з 2016 по 2024 р. У дослідження включено 68 дітей (62 % хлопчиків і 38 % дівчаток) з ПСХ віком від 3 до 18 років (середній вік на момент встановлення діагнозу $(11,0 \pm 3,9)$ року), з яких у 38 (56 %) діагностовано аутоімунний склерозуючий холангіт і в 30 (44 %) — ізольовану форму ПСХ (ІПСХ) без клінічних і гістологічних ознак аутоімунного гепатиту. **Результати.** У 40 % дітей з ПСХ у дебюті захворювання мав місце фіброз печінки F3-F4 за METAVIR, з них у 24 % — цироз печінки (ЦП). Найбільш поширеним у дітей з ПСХ був змішаний фенотип з ураженням як великих, так і малих жовчних проток (63 %). ПСХ з ураженням тільки великої протоки мали 11 % дітей, з них у 70 % діагностовано ЦП, а ураження тільки малих жовчних проток діагностовано у 26 % дітей, з яких 12,5 % мали ЦП ($p = 0,01$). Запальне захворювання кишечника (ЗЗК) діагностовано у 84 % дітей з ПСХ, з яких 32 % мали виразковий коліт, 38 % — недиференційоване ЗЗК, 16 % — хворобу Крона. У 56 % мав місце панколіт, у 19 % дітей виявлено гістологічні ознаки ЗЗК за відсутності клінічних та ендоскопічних проявів. Безсимптомний перебіг ЗЗК мав місце в 58 % дітей. Особливістю клінічного перебігу АСХ на відміну від ІПСХ є вірогідно вища частота анемії (47 і 27 % відповідно, $p = 0,03$), висока концентрація IgG у сироватці крові (23,9 і 12,5 г/л відповідно, $p < 0,01$), вищі показники АЛТ, АСТ, загального білірубіну (всі $p < 0,01$), неінвазивних маркерів фіброзу (APRI, FIB-4, 2D-SWE) ($p < 0,01$; $p = 0,01$; $p = 0,04$ відповідно) в дебюті захворювання. У групі дітей з АСХ частіше діагностували фіброз печінки F3-F4 за METAVIR, ніж у групі з ІПСХ (73 і 40 % відповідно, $p = 0,06$). Ураження тільки великої жовчної протоки діагностовано лише в групі ІПСХ ($p < 0,0009$). За фенотипом ЗЗК діти з АСХ та ІПСХ не мали відмінностей. **Висновки.** ПСХ у дітей має два фенотипи захворювання (АСХ і ІПСХ), які зустрічаються майже з однаковою частотою. АСХ та ІПСХ мають схожі фенотипи ураження жовчних шляхів і кишечника, однак відрізняються за клінічним перебігом і підходами до лікування. Ураження тільки великої жовчної протоки в дітей з ПСХ пов'язане зі швидким формуванням фіброзу і цирозу печінки. Фенотип ПСХ з ураженням тільки малих жовчних проток має сприятливий перебіг у дітей. Більшість дітей із ПСХ мають фенотип ПСХ-ЗЗК. Активний діагностичний пошук уражень жовчних шляхів і кишечника в дітей з ПСХ сприятиме розробці ефективного персоналізованого підходу до лікування та моніторингу, що, у свою чергу, покращить прогноз захворювання.

Ключові слова: первинний склерозуючий холангіт; аутоімунний склерозуючий холангіт; запальне захворювання кишечника; діти

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

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

Для кореспонденції: Дибя Марина Борисівна, кандидат медичних наук, старший дослідник, старший науковий співробітник, відділення гепатології та коморбідних захворювань у дітей, ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», вул. Платона Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: marina_dyba@ukr.net; tel.: +380 (67) 800-92-42

For correspondence: Maryna B. Dyba, PhD in Medicine, Senior Researcher, Senior Research Fellow, Department of Hepatology and Comorbidities in Children, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Platona Mayborody st., 8, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: marina_dyba@ukr.net; phone: +380 (67) 800-92-42

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

Вступ

Первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) є хронічним прогресуючим захворюванням гепатобіліарної системи невідомої етіології, яке характеризується запаленням і перидуктулярним фіброзом внутрішньопечінкових і/або позапечінкових жовчних проток, що призводить до розширення, звуження або облітерації жовчних проток з розвитком вторинного біліарного цирозу. Дані щодо епідеміології ПСХ у дитячому віці обмежені. Поширеність ПСХ у дітей, за даними досліджень, є значно нижчою, ніж у дорослих, і варіює від 0,2 до 1,5 випадку на 100 000 дітей [1, 2].

ПСХ належить до імунних холангіопатій, тригерними факторами його може бути дисбаланс кишкової мікробіоти, коротколанцюгових жирних кислот та інших метаболітів і токсинів, які зазвичай присутні в пристінковому вмісті кишечника або утворюються внаслідок кишкових інфекцій. ПСХ здебільшого розвивається в людей з генетичною схильністю до аутоімунних захворювань і має тісний зв'язок із запальними захворюваннями кишечника [1, 3].

Протягом останніх років ПСХ перебуває в центрі уваги педіатричної спільноти, оскільки зростає захворюваність на ПСХ у дітей, особливо в Північній Америці та Північній Європі, що зумовлено як поліпшенням діагностики так і, безперечно, впливом факторів навколишнього середовища. Дослідження ПСХ у педіатричній популяції є актуальними, оскільки клінічний перебіг, ефективність терапії та прогноз у дітей і дорослих з ПСХ відрізняються. Проведено декілька багатоцентрових досліджень перебігу ПСХ у дітей у європейських країнах, Америці, Китаї [1, 4, 5], у яких описано відмінності перебігу ПСХ у дітей і дорослих. Повідомляється про більш сприятливий перебіг ПСХ у дітей, більш часте ураження дрібних жовчних проток і поєднання з аутоімунним гепатитом (АГ) у дітей, ніж у дорослих. Ураження внутрішньопечінкових жовчних шляхів виявляють у 66–87 % дітей із ПСХ, і таку форму ПСХ класифікують як ПСХ малої протоки [4, 5]. Домінантна стриктура позапечінкового біліарного дерева рідко зустрічається в дітей з ПСХ (4 %) [5].

Термін «аутоімунний склерозуючий холангіт» (АСХ) усе частіше використовується в умовах одночасної діагностики як АГ, так і ПСХ у дітей [6]. Запропоновано критерії для діагностики АСХ у дітей [7–9], що дозволило виокремити хворих на АСХ у групі пацієнтів з аутоімунними захворюваннями печінки і провести дослідження. Особливості перебігу АСХ обґрунтували включення цього захворювання до складу ПСХ, а не АГ як особливого фенотипу педіатричного ПСХ. За даними великого мультицентрового міжнародного дослідження, у яке було включено 781 дитину з ПСХ [4], у 50 % дітей з АСХ спостерігалось прогресування холангіопатії під час тривалого спостереження, незважаючи на проведення імуносупресивної терапії, а 10-річна виживаність з нативною печінкою становила 65 % у дітей з АСХ, подібно до загальної виживаності при ПСХ. Імуносупресивна терапія в пацієнтів з АГ є високоефективним методом лікування, що гальмує фіброз печінки, на відміну від пацієнтів з АСХ, при якому імуносупресія не контролює

прогресування фіброзних змін навколо жовчних проток, що, на жаль, призводить до формування біліарного цирозу печінки. Приблизно у 25 % дітей з ПСХ малої протоки розвивається ПСХ великої протоки протягом 7 років з відповідною клінічною симптоматикою і негативними прогностичними ризиками [10].

Окрім двох фенотипів педіатричної форми ПСХ (ПСХ/АСХ великої протоки і ПСХ/АСХ малої протоки) виділяють також фенотип ПСХ/АСХ, асоційований із запальними захворюваннями кишечника (ПСХ/АСХ-33К). Запальне захворювання кишечника (33К) у дітей з ПСХ має свої особливості клінічного перебігу і прогностичні ризики [11–13].

Незважаючи на проведені міжнародні дослідження перебігу ПСХ у дітей, залишається ще багато невирішених питань як у діагностиці, так і в лікуванні цієї категорії дітей. Використання різних діагностичних критеріїв для встановлення діагнозу, низька доступність магнітно-резонансної холангіопанкреатографії (МРХПГ), що на сьогодні вважається обов'язковою для діагностики ПСХ, а також застосування різних схем лікування ускладнює інтерпретацію даних. В Україні до цього часу не було проведено такого типу дослідження із залученням дітей з ПСХ/АСХ з використанням сучасних методів діагностики для оцінки клінічного перебігу цього захворювання залежно від його фенотипу.

Матеріали та методи Пацієнти

Ретроспективно та проспективно були проаналізовані історії хвороби дітей, яким встановлено діагнози: первинний склерозуючий холангіт, аутоімунний склерозуючий холангіт, overlap-синдром (аутоімунний гепатит/первинний склерозуючий холангіт), які обстежувались і лікувались у відділенні дитячої гепатології з 2016 по 2023 рік. У дослідження були включені всі пацієнти віком < 18 років на момент встановлення діагнозу. Це дослідження відповідало принципам, викладеним у Гельсінській декларації, та було схвалене Комітетом з етики Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Письмова інформована згода була отримана від батьків усіх пацієнтів.

Діагностика та класифікація захворювань печінки

Для верифікації діагнозу згідно з чинними протоколами використовували дані історії хвороби: клінічний перебіг, результати лабораторних досліджень, ультразвукового дослідження, морфологічного дослідження біоптатів печінки та магнітно-резонансної холангіопанкреатографії. Остаточний діагноз встановлювався за конкретними діагностичними критеріями [7].

Діагностика ПСХ ґрунтувалася на холестатичному біохімічному профілі, змінах на холангіограмах (мультифокальне звуження і/або сегментарні розширення біліарного дерева) і/або гістопатологічних змінах тканини печінки, типових для ПСХ або сумісних з ним (перидуктальний, концентричний фіброз, фіброзно-облітеруючий холангіт). У пацієнтів з патологічною холангіограмою був діагностований ПСХ великої протоки.

У пацієнтів з нормальною холангіограмою, але патологічною біопсією печінки було діагностовано ПСХ малої протоки. Для діагностики ПСХ малої протоки враховували наявність перидуктального фіброзу, фіброзно-облітеруючого ураження проток, дуктопенії [14]. У більшості пацієнтів МРХПГ проведено в середньому через 3–6 місяців від першого обстеження у відділенні дитячої гепатології, тому діагноз ПСХ великої протоки у цих хворих був встановлений ретроспективно.

АСХ був діагностований у дітей за наявності таких типових ознак АГ, як підвищені рівні IgG, позитивні автоантитіла, гістологічних ознак (інтерфейс-гепатит, розетки, емперіополез) і типових для ПСХ або сумісних з ним ознак ураження жовчних проток або підтверджених типових ознак склерозуючого холангіту за даними МРХПГ. Діагностичні критерії АСХ розраховували відповідно до рекомендацій Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів і нутриціологів (ESPGHAN), де 7 балів відповідає імовірному АСХ, а 8 балів — визначеному АСХ. Пацієнти з < 7 балів були класифіковані як особи з підозрою на ПСХ. У всіх пацієнтів виключені вірусні гепатити й спадкові метаболічні захворювання печінки [7].

Усі діти з ПСХ були розділені на 2 когорти: у першу увійшли діти з ПСХ без клінічних і гістологічних ознак АГ (ізолюваний ПСХ (ІПСХ)), n = 30; у другу — діти з АСХ, n = 38. Це 2 основних фенотипи ПСХ у дітей.

З метою оцінки особливостей перебігу ПСХ залежно від уражених жовчних шляхів усі діти з ПСХ, яким проведено біопсію печінки та МРХПГ (n = 63), були розділені на підгрупи за загальноприйнятими фенотипами ПСХ залежно від типу уражених жовчних шляхів: ПСХ з ураженням тільки великої протоки (n = 7), ПСХ з ураженням тільки малої протоки (n = 17) і змішаний варіант ПСХ з ураженням як малих, так і великої жовчної протоки (n = 39).

Критерії включення та виключення

Критерії включення: вік дитини 3–18 років; підтверджений діагноз ПСХ за даними гістологічного, лабораторного дослідження і/або МРХПГ.

Критерії виключення: наявність супутніх вірусних гепатитів В, С, спадкових захворювань печінки.

Клінічні та лабораторні показники спостереження

Вихідна інформація для цього дослідження включала демографічні й анамнестичні дані, результати лабораторних досліджень, час від уперше виявлених змін печінкових проб до проведення діагностичної біопсії печінки або встановлення діагнозу за результатами МРХПГ. Лабораторне дослідження включало: загальний аналіз крові; коагулограму (протромбіновий час або міжнародне нормалізоване відношення (МНВ)); показники біохімічного аналізу крові (аспартатамінотрансфераза (АСТ), аланінамінотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ), лужна фосфатаза (ЛФ), загальний білірубін, альбумін), імунологічні показники (загальний імуноглобулін G (IgG), антинуклеарні антитіла (ANA), антитіла до гладеньких м'язів (SMA),

антитіла до мікросом печінки/нирок типу 1 (LKM-1), антинейтрофільні/перинуклеарні цитоплазматичні антитіла (ANCA/pANCA) та антитіла до розчинного антигену печінки (LC1)). Усім обстеженим розраховували неінвазивні індекси фіброзу печінки (APRI, FIB-4) та індекси холестазу. Показник APRI розраховували за формулою: $APRI = [(ACT/верхня\ межа\ норми) \times 100]/тромбоцити$; $FIB-4 = [вік\ (роки) \times ACT/тромбоцити\ (10^9/л) \times \sqrt{АЛТ}]$. Також усім включеним у дослідження розраховували індекси холестазу (співвідношення ГГТ/АСТ, ЛФ/АСТ) і прогностичний індекс ризику SCOPE (Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics), який включав такі показники, як загальний білірубін, альбумін, кількість тромбоцитів, ГГТ, та зміни на холангіографії при встановленні діагнозу [9].

Інструментальні методи дослідження

Візуалізаційні методи дослідження включали ультразвукове дослідження печінки й селезінки, стану внутрішньопечінкових і зовнішньопечінкових жовчних шляхів, визначення портальної гіпертензії; 2D-еластографію (2D-SWE) печінки за допомогою ультразвукової системи Aplio i800 (Canon Medical Systems). УЗД та еластографія печінки проведені всім дітям. Магнітно-резонансну холангіопанкреатографію проведено в 62 дітей (29 з ІПСХ і 33 з АСХ). Діагностична біопсія печінки проведена 63 хворим (25 дітей з ІПСХ і 38 дітей з АСХ). У 5 дітей дослідження не проведено через виражену коагулопатію. Колоноскопія проведена в 57 дітей з ПСХ, в 11 дітей колоноскопія не була виконана, оскільки показники кальпротектину в цих пацієнтів завжди були в межах норми і батьки пацієнтів відмовилися від даного обстеження.

Лікування

Усі діти отримували урсодезоксихолеву кислоту 10–20 мг/кг/добу, максимальна доза 500 мг двічі на день. Пацієнти з АСХ отримували кортикостероїди (преднізолон, початкова доза 1,5–2 мг/кг/добу, максимальна — 60 мг/добу впродовж 2 тижнів з наступним поступовим зниженням дози до підтримуючої — 2,5–5 мг/добу, або будесонід 9 мг/добу з підтримуючою дозою 6 мг/добу) і азатиоприн 2 мг/кг/добу або другу лінію терапії — мікофенолату мофетил або циклоспорин. Препарати месалазину отримували 38 (56 %) дітей із 33К.

Статистичні методи

Перевірка гіпотези про нормальність розподілу здійснювалася за критеріями Колмогорова — Смирнова. Безперервні змінні подані як середнє значення \pm стандартне відхилення (SD) або медіани (Me) з міжквартильним інтервалом між 25-м і 75-м перцентилями (Q25; Q75) залежно від характеру розподілу. Для порівняння середніх значень кількісних показників використовували двобічний критерій Стьюдента (t) або U-критерій Манна — Уїтні залежно від характеру розподілу. Точний критерій Фішера використовували для порівняння частот ознак між групами. Усі розрахунки проводили за допомогою програми GraphPad Prism 10 (GraphPad Software Inc). Вірогідними вважали результати порівнянь при значенні ймовірності похибки (p) менше за 0,05.

Результати

Дві когорти пацієнтів з АСХ та ІПСХ були порівнянні за віком, статтю, наявністю ураження великих чи малих жовчних проток і наявністю ЗЗК. Вік на момент встановлення ПСХ у загальній когорті становив $(11,0 \pm 3,9)$ року без суттєвої відмінності між ІПСХ та АСХ ($p > 0,05$). У 35 % дітей діагноз встановлено до 10-річного віку. Медіана часу від дебюту захворювання до встановлення діагнозу ПСХ становила 6 (2; 24) місяців. Діагностика АСХ була дещо тривалішою, ніж ІПСХ, і становила 12 (3; 36) місяців і 5 (2; 24) місяців відповідно, $p > 0,05$. У 13 дітей з ПСХ (19 %) первинно був діагностований автоімунний гепатит. Зміна діагнозу відбулась після проведення МРХПГ і виявлення характерних ознак ПСХ у середньому через $(2,6 \pm 1,5)$ року спостереження: в 11 дітей діагноз був змінений на АСХ, у 2 — на ІПСХ.

У більшості хворих (65 %) ПСХ дебютував з гострого гепатиту, у дітей з АСХ частіше діагностували гострий гепатит із жовтяницею (45 %), у дітей з ІПСХ — гострий гепатит без жовтяниці (40 %), $p > 0,05$ (табл. 1). У 3 (4 %) дітей гіпертрансаміназемія виявлена випадково при планових обстеженнях. Слід відзначити, що у 22 % дітей з ПСХ підвищення показників трансаміназ уперше виявлено після прийому лікарських засобів (альбендазол, антибіотики), без суттєвої різниці між ІПСХ та АСХ ($p > 0,05$).

Дебют ПСХ з кишкових симптомів (біль у животі, діарея, кров в калі) мали 35 % ($n = 24$) дітей, з них 12 — з ІПСХ і 12 — з АСХ (40 і 32 % відповідно), $p > 0,05$. З них лише у 18 (26,5 %) діагностика ЗЗК передувала ПСХ (у 10 — з ІПСХ (33 %) та у 8 — з АСХ (21 %), $p > 0,05$). Медіана інтервалу до встановлення діагнозу ПСХ у дітей з ЗЗК становила 12 (2; 36) місяців. АСХ діагностували через 8,5 (2; 24) місяця, діагностичний інтервал для ІПСХ був дещо більшим, але без вірогідної різниці, і становив 24 (2; 42) місяці, $p > 0,05$. Активний діагностичний пошук ЗЗК у дітей з ПСХ (ілеоколоноскопія з гістологічним дослідженням біоптатів слизової тонкого і товстого кишечника) дозволив встановити діагноз у 30 з 39 обстежених (77 %) додатково до вже відомого ЗЗК

у 18 дітей з ПСХ. Діагностика ЗЗК у дітей з ПСХ відбувалась швидше, ніж діагностика ПСХ у дітей із ЗЗК: у середньому через 4,5 (2; 11,5) місяця після встановлення ПСХ: у пацієнтів з ІПСХ — через 5 (1; 9) місяців, у пацієнтів з АСХ — через 3,5 (2; 24) місяця, $p > 0,05$.

На свербіж шкіри в дебюті захворювання скаржилися 10 % дітей з ПСХ: 7 % — з ІПСХ і 16 % — з АСХ, $p > 0,05$.

Більшість дітей з ПСХ (79 %) мали низький і помірний ризик прогресування і розвитку ускладнень за індексом SCORE в дебюті захворювання. Високий ризик мали 21 % дітей з ПСХ, без вірогідної різниці між ІПСХ та АСХ: 14 % ($n = 4$) і 26 % ($n = 10$) відповідно, $p > 0,05$. Однак у групі дітей з АСХ майже кожна третя дитина мала високий ризик у дебюті захворювання, переважно за рахунок високої концентрації ГГТ в сироватці крові.

Варто зазначити, що діти з АСХ мали вірогідно вищі показники АЛТ, АСТ, загального білірубіну порівняно з хворими на ІПСХ, а також нижчий показник гемоглобіну ($p < 0,01$; $p < 0,01$; $p < 0,01$; $p = 0,01$ відповідно) (табл. 2). Майже половина дітей з АСХ (47 %) мали анемію різного ступеня тяжкості, у той час як у дітей з ІПСХ вона діагностована у 27 % ($p = 0,03$).

Ми не встановили суттєвих відмінностей у рівні ГГТ та ЛФ між пацієнтами з ІПСХ та АСХ під час встановлення діагнозу. Однак показник ЛФ/АСТ був вищим у дітей з ІПСХ ($p < 0,01$). ГГТ > 50 Од/л мали понад 80 % дітей з ПСХ без суттєвої відмінності між групами ($p > 0,05$).

За нашими даними, високий рівень IgG (> 16 г/л) мали 50 % ($n = 34$) дітей з ПСХ. У групі з АСХ частка дітей з високим рівнем IgG була очікувано вищою і становила 63 %, однак і в групі з ІПСХ IgG > 16 г/л мали 33 % дітей ($p = 0,03$). У більшості дітей з ІПСХ та АСХ були позитивними ANA (67 і 79 % відповідно, $p > 0,05$), позитивні ANCA зустрічалися майже в кожній третій дитині з ПСХ без різниці між групами ($p > 0,05$).

На момент встановлення діагнозу ПСХ 40 % дітей уже мали ознаки вираженого фіброзу печінки (F3-F4 за METAVIR), з них 16 % мали цироз печінки (ЦП). У дітей з ІПСХ частіше діагностували фіброз F0-F2,

Таблиця 1 — Клінічні особливості дебюту ПСХ у дітей, n (%)

Параметр	Загальна група ($n = 68$)	ІПСХ ($n = 30$)	АСХ ($n = 38$)	p -значення
Безсимптомна гіпертрансаміназемія	3 (4)	1 (3)	2 (5)	1,0
Гострий гепатит без жовтяниці	20 (29)	12 (40)	8 (21)	0,11
Гострий гепатит із жовтяницею	24 (35)	7 (23)	17 (45)	0,08
Гостра печінкова недостатність	3 (4)	1 (3)	2 (5)	1,0
Свербіж шкіри	7 (10)	2 (7)	6 (16)	0,29
Дебют із ЗЗК	18 (26,5)	10 (33)	8 (21)	0,28
Після ГРВІ	8 (12)	2 (7)	6 (16)	0,29
Прийом медикаментів	15 (22)	7 (23)	8 (21,1)	1,0
SCORE				
0–3 (низький ризик)	28 (41)	13 (43)	15 (39)	0,81
4–5 (помірний ризик)	26 (38)	13 (43)	13 (34)	0,46
6–11 (високий ризик)	14 (21)	4 (14)	10 (26)	0,23

Таблиця 2 — Клініко-лабораторні особливості ПСХ у дітей в дебюті захворювання

Параметр	Загальна група (n = 68)	ІПСХ (n = 30)	АСХ (n = 38)	p-значення
Гемоглобін, Ме (Q25; Q75)	121 (111; 130)	123 (115; 138)	116 (88; 122)	0,01*
Анемія, n (%)	26 (38)	8 (27)	18 (47)	0,03**
Тромбоцити, Ме (Q25; Q75)	275 (200; 373)	295 (210; 368)	240 (156; 411)	0,41*
Тромбоцитопенія (< 150), n (%)	7 (10)	2 (7)	5 (13)	0,45**
АЛТ, Ме (Q25; Q75)	277 (151; 540)	195 (90; 335)	383 (236; 666)	< 0,01*
АСТ, Ме (Q25; Q75)	220 (105; 562)	123 (64; 411)	320 (199; 618)	< 0,01*
ГГТ, Ме (Q25; Q75)	193 (92; 314)	135 (67; 281)	203 (99; 371)	0,15*
ГГТ < 50 Од/л, n (%)	12 (18)	7 (23)	5 (13)	0,08**
ЛФ, Ме (Q25; Q75)	433 (258; 549)	341,5 (247; 516)	440 (258; 662)	0,23*
Білірубін, Ме (Q25; Q75)	19,3 (12; 46)	14 (10; 21)	31,7 (17; 63)	< 0,01*
Білірубін ВМН, n (%)	28 (41)	7 (23)	21 (55)	0,01**
ЛФ/АСТ, Ме (Q25; Q75)	2,3(0,7; 4,7)	3,5(1,2; 5,9)	1,5 (0,4; 3,0)	< 0,01*
ГГТ/АСТ, Ме (Q25; Q75)	0,8 (0,3; 1,6)	0,8 (0,3; 2,0)	0,8 (0,3; 1,5)	0,63*
APRI, Ме (Q25; Q75)	2,5 (1,0; 5,5)	1,3 (0,5; 3,4)	3,3 (2,0; 7,4)	< 0,01*
Індекс FIB-4, Ме (Q25; Q75)	0,5 (0,3; 0,9)	0,4 (0,2; 0,6)	0,7 (0,4; 1,0)	0,01*
IgG, г/л, Ме (Q25; Q75)	16,2 (9,7; 23,7)	12,5 (8,9; 16,7)	23,9 (16,2; 28,9)	< 0,01*
IgG >16, n (%)	34 (50)	10 (33)	24 (63)	0,03**
МНВ, Ме (Q25; Q75)	1,2 (1,1; 1,4)	1,2 (1,1; 1,3)	1,3 (1,2; 1,5)	0,12*
ANA позитивні, n (%)	50 (74)	20 (67)	30 (79)	0,28**
ANCA позитивні, n (%)	22 (32)	9 (30)	13 (34)	0,79**
Позитивні > 1 антитіла (ANA + ANCA/pANCA), n (%)	48 (71)	17 (57)	29 (76)	0,73**
Фіброз F0-F2 ст., n = 63, n (%)	25/63 (40)	15/25 (60)	10/38 (26)	< 0,01**
Фіброз F3-F4 ст., n = 63, n (%)	37/63 (60)	12/25 (40)	28/38 (73)	0,06**
Цироз печінки, n (%)	16 (24)	6 (20)	10 (26)	0,57**
Портальна гіпертензія, n (%)	16 (24)	6 (20)	10 (26,3)	0,57**
Спленомегалія, n (%)	42 (62)	18 (60)	23 (61)	1,0**
BPBC, n (%)	8 (12)	3 (10)	5 (13)	1,0**
2D-SWE, кПА, Ме (Q25; Q75)	9,4 (7,1; 13,6)	7,8 (5,6; 12,4)	10,5 (8,4; 14,4)	0,04*

Примітки: * — U-критерій Манна — Уїтні; ** — точний критерій Фішера.

ніж у дітей з АСХ (60 і 26 % відповідно, $p > 0,05$); фіброз F3-F4 діагностовано в 40 % дітей з ІПСХ і 73 % дітей з АСХ ($p = 0,05$). Варто зазначити, що діти з АСХ мали вищі показники APRI, FIB-4 і 2D-SWE, ніж діти з ІПСХ ($p < 0,01$; $p = 0,01$; $p = 0,04$ відповідно), на момент встановлення діагнозу, що може бути обумовлено як вищою активністю гепатиту в дітей з АСХ у дебюті захворювання, так і більш високим відсотком дітей з прогресуючим фіброзом печінки.

Інші аутоімунні захворювання були виявлені у 12 % пацієнтів з ПСХ (8/68) і включали цукровий діабет I типу (1 дитина з ПСХ), аутоімунний тиреоїдит (2 дітей з АСХ), аутоімунну гемолітичну анемію (1 дитина з ПСХ та 1 з АСХ), і 2 дітей з АСХ мали ювенільний ідіопатичний артрит, 1 дитина з АСХ мала хронічний гломерулонефрит. Не було статистично значущих відмінностей у поширеності аутоімунних захворювань між групами ПСХ та АСХ.

Для уточнення фенотипу ПСХ залежно від типу залучення у патологічний процес жовчних шляхів проведено аналіз даних МРХПГ і біопсії печінки. Результати подано на рис. 1.

За нашими даними, у дітей з ПСХ превалює фенотип з ураженням великої протоки (n = 46; 74 %), без

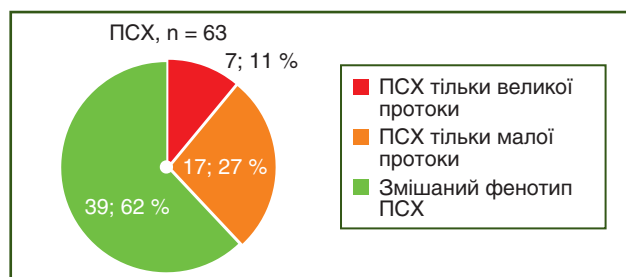


Рисунок 1 — Фенотипи ПСХ залежно від типу уражених жовчних шляхів

суттєвої відмінності між ІПСХ та АСХ (79 % (n = 23) і 70 % (n = 23) дітей відповідно, $p > 0,05$). Внутрішньопечінкове й позапечінкове ураження тільки великої протоки діагностовано в 7 (11 %) дітей з ІПСХ і не виявлено в жодній дитини з АСХ, $p < 0,01$. Ізольоване ураження загальної жовчної протоки виявлено тільки в 1 дитини з ІПСХ.

Типові ознаки ПСХ з ураженням дрібних жовчних ходів (перидуктальний фіброз, фіброзно-облітеруючі ураження проток типу «луски цибулі») мали 18 дітей з ПСХ (29 %), а порівнянні з ПСХ гістологічні ознаки (втрата жовчних проток (дуктопенія), дуктулярна реакція) — 37 (60 %) дітей. Фенотип ПСХ з ураженням тільки малої протоки мали 27 % (n = 17) дітей без суттєвої різниці між ІПСХ та АСХ (7 (28 %) і 10 (26 %) дітей відповідно, $p > 0,05$). Змішаний фенотип встановлено в 39 (62 %) дітей: 64 % (n = 16) з ІПСХ і 62 % (n = 23) з АСХ, $p > 0,05$.

Відомо, що ПСХ тільки великої протоки є достатньо рідкісним фенотипом ПСХ у дітей (11 %). Особливістю цього фенотипу в дорослих пацієнтів є несприятливий перебіг зі швидким формуванням ЦП [14]. У нашому дослідженні ЦП у дебюті захворювання діагностовано в 71 % (n = 5) дітей з ураженням великої протоки і тільки у 2 (12,5 %) дітей з ПСХ з ураженням лише малої протоки, $p < 0,01$ (табл. 3). Порівняльний аналіз цих двох фенотипів показав, що за віком дебюту ПСХ, наявністю ЗЗК і за більшістю лабораторних показників ці два фенотипи не мали вірогідних відмінностей. Свербіж частіше мали діти з ПСХ тільки великої протоки, ніж

діти з ПСХ тільки малої протоки, без вірогідної різниці між групами ($p = 0,5$). Однак привертає увагу, що в дітей з ПСХ тільки великої протоки на відміну від дітей з ПСХ тільки малої протоки більш високі концентрації ГГТ, ЛФ та індекс SCOPE.

Ілеоколоноскопію проведено 57 (84 %) дітям з ПСХ, з яких у 18 ЗЗК встановлено до діагностики ПСХ і в 30 — протягом цього дослідження. Загалом ЗЗК діагностовано в 48 (84 %) дітей без суттєвої відмінності між групами: у 88 % дітей з ІПСХ (n = 22) і 81 % з АСХ (n = 26), $p > 0,05$. Лише в 9 дітей (16 %) з ПСХ, яким проведено ілеоколоноскопію, не виявлено ендоскопічних і гістологічних ознак ЗЗК.

За нашими даними, у дітей з ПСХ превалював виразковий і недиференційований коліт на відміну від хвороби Крона (32 % (n = 18), 37 % (n = 21) і 16 % (n = 9) відповідно), без суттєвої різниці між групами ІПСХ та АСХ (рис. 2).

Особливістю ЗЗК у дітей з ПСХ є його безсимптомний або малосимптомний перебіг без гемоколіту, який мали 48 % (n = 23) дітей з фенотипом ПСХ-ЗЗК.

Панколіт був найбільш частим проявом ЗЗК у дітей з ПСХ і зустрічався в 56 % (n = 27): у 64 % (n = 14) дітей з ІПСХ і 50 % (n = 13) дітей з АСХ, $p > 0,05$ (рис. 3).

Другим за частотою фенотипом ЗЗК у дітей з ПСХ є термінальний ілеїт, який мав місце в 15 % (n = 7) дітей: 14 % (n = 3) дітей з ІПСХ і 15 % (n = 4) дітей з АСХ, $p > 0,05$. Лівобічний і правобічний коліт діагностовано лише в 6 % (n = 3) і 4 % (n = 2) дітей з ПСХ відповідно, без різниці між групами ІПСХ та АСХ, $p > 0,05$. Варто

Таблиця 3. Клініко-лабораторні особливості ПСХ у дітей залежно від типу уражених жовчних шляхів

Параметри	ПСХ тільки великої протоки (n = 7)	ПСХ тільки малої протоки (n = 17)	p-значення
Вік, роки, Me ± SD	10,7 ± 3,9	10,3 ± 4,5	0,8*
Вік дебюту ПСХ, роки, Me ± SD	9,7 ± 3,6	11,4 ± 4,3	0,38*
ЦП, n (%)	5 (71)	2 (12,5)	0,01***
ЗЗК, n (%)	6 (86)	9 (56)	0,34***
Свербіж шкіри, n (%)	2 (29)	2 (12)	0,52***
ГГТ, Me (Q25; Q75)	180 (105; 360)	80 (29,5; 241,5)	0,24**
ЛФ, Me (Q25; Q75)	458,5 (389,5; 619,8)	243 (180; 434)	0,04**
ЛФ/АСТ, Me (Q25; Q75)	1,2 (0,3; 3,2)	0,9 (0,3; 4,6)	0,16**
ГГТ/АСТ, Me (Q25; Q75)	1,2 (0,3; 3,2)	0,3 (0,1; 1,3)	0,24**
Індекс SCOPE, Me ± SD	5,1 ± 1,9	3,3 ± 1,6	0,03*

Примітки: * — двобічний критерій Стьюдента (t); ** — U-критерій Манна — Уїтні; *** — точний критерій Фішера.

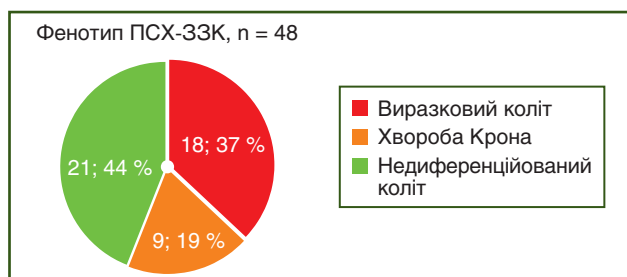


Рисунок 2 — Фенотип ПСХ-ЗЗК залежно від типу ЗЗК

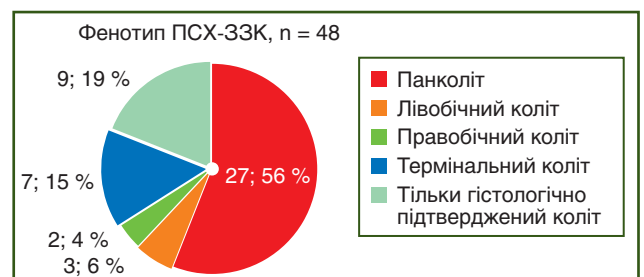


Рисунок 3 — Фенотип ПСХ-ЗЗК залежно від поширеності коліту

зазначити достатньо велику частку дітей з фенотипом ПСХ-33К, які мали високий рівень фекального кальпротектину і не мали клінічних та ендоскопічних проявів 33К, у них були лише його гістологічні ознаки ($n = 9$; 19%): ІПСХ — 18 % ($n = 4$); АСХ — 19 % ($n = 5$), $p > 0,05$.

Обговорення

Дане дослідження, присвячене особливостям перебігу ПСХ у дітей, які перебували на обстеженні й лікуванні в спеціалізованому відділенні дитячої гематології, є першим в Україні.

Середній вік на момент встановлення діагнозу, розподіл за статтю і частка пацієнтів з вираженим фіброзом печінки в досліджуваній когорті хворих узгоджуються з результатами інших опублікованих досліджень [3–5]. У досліджуваній когорті українських хворих дітей клінічні прояви ПСХ є подібними до ПСХ у європейській когорті дітей. У більшості дітей з ПСХ превалював фенотип з ураженням великої протоки і дрібних проток, і лише 11 % обстежених мали ізольоване ураження тільки великої протоки. За даними великого мультицентрового міжнародного дослідження, у яке було включено 781 дитину з ПСХ [3], у 86 % дітей з ПСХ і 83 % дітей з АСХ діагностовано ПСХ великої протоки. В іншому дослідженні із залученням 82 дітей у двох госпіталях Великої Британії (Cambridge University Hospitals і King's College Hospital in London) 72 % дітей з ПСХ мали ураження великих жовчних ходів [16].

За даними мультицентрового міжнародного дослідження, 14 % дітей з АСХ і 17 % — з ПСХ мали ураження дрібних жовчних проток, а у двох госпіталях Великої Британії 28 % дітей мали ураження дрібних жовчних ходів, що узгоджується з результатами нашого дослідження. У нашому дослідженні ураження дрібних жовчних ходів мали 17 дітей (27 %).

Більшість дітей з ПСХ (84 %) мали фенотип ПСХ, асоційований з 33К, що узгоджується з даними інших досліджень [4, 7, 17, 18]. У пацієнтів з фенотипом ПСХ-33К спостерігалася вища частота виразкового (32 %) і недиференційованого коліту (37 %). На відміну від європейської когорти дітей у нашому дослідженні спостерігається високий відсоток дітей з недиференційованим колітом і хворобою Крона (16 %). Особливістю перебігу 33К у дітей з ПСХ, за нашими даними, є його безсимптомний або малосимптомний перебіг без гемоколіту (48 %), у той же час мав місце високий відсоток діагностики панколіту (56 %), що також узгоджується з даними провідних європейських клінік.

За нашими даними, суттєвих відмінностей між двома фенотипами ПСХ (ІПСХ та АСХ) небагато. Найважливішим є те, що діти з АСХ мають ознаки АГ, основним проявом якого є висока активність гепатиту і відповідні зміни лабораторних показників. Також особливістю клінічного перебігу АСХ на відміну від ІПСХ є наявність анемії (47 %) у дебюті захворювання.

Характеризуючи швидкість прогресування ПСХ у дитячому віці, необхідно відзначити, що в дебюті захворювання діти з ІПСХ частіше, ніж діти з АСХ, мають фіброз F0–F2 (60 і 26 % відповідно, $p = 0,09$). На швидкість прогресування ПСХ окрім високої активності гепатиту

також впливає наявність ураження великих жовчних шляхів. За нашими даними, 70 % дітей з ПСХ та ураженням тільки великих жовчних ходів вже мали ЦП у дебюті захворювання. Варто звернути увагу на те, що діти з АСХ також мали вищі показники APRI, FIB-4 і жорсткості печінки (2D-SWE), ніж діти з ІПСХ ($p < 0,01$; $p = 0,01$; $p = 0,04$ відповідно) на момент встановлення діагнозу, що може бути обумовлено як вищою активністю гепатиту в дітей з АСХ у дебюті захворювання, так і більшою часткою дітей з вираженим фіброзом печінки.

Упровадження магнітно-резонансної холангіопанкреатографії є необхідним, але обмежено доступним методом для візуалізації жовчних шляхів у дітей через його високу вартість. У нашому дослідженні після проведення МРХПГ у 19 % дітей було змінено діагноз з АГ на ПСХ, що суттєво вплинуло на визначення подальшої тактики лікування, обсяг обстежень і моніторинг захворювання. Незважаючи на те, що пацієнти з АГ та АСХ мають схожий протокол лікування (імуносупресивна терапія), ефективність і прогноз цих двох захворювань суттєво відрізняються, оскільки імуносупресія не впливає на прогресування фіброзних змін навколо жовчних проток [9, 10]. На сьогодні пропонується новий метод лікування дітей з ПСХ, у тому числі з АСХ, спрямований на зменшення біліарного запалення, а саме використання перорально ванкоміцину, який показав перспективні результати. Механізм позитивного впливу ванкоміцину на перебіг ПСХ як у дітей, так і в дорослих недостатньо вивчений; висунуто декілька гіпотез. Передбачається, що ванкоміцин знижує кількість бактерій, які можуть стимулювати запалення через вісь «кишечник — печінка», модулює рівень прозапальних цитокінів, що послаблює автоімунний компонент ПСХ, і впливає на склад жовчних кислот, зменшуючи їхній цитотоксичний вплив на печінку і жовчні протоки [18–20].

Не менш важливим є також активний пошук 33К у дітей з ПСХ, оскільки, як ми зазначали вище, понад 80 % дітей з ПСХ мають фенотип ПСХ-33К і майже в 50 % з них перебіг 33К є безсимптомним. Включення ілеоколоноскопії в діагностичний пошук дозволило виявити 33К у 30 дітей з 39 обстежених з ПСХ (77 %) додатково до вже відомих випадків 33К, які були встановлені раніше в дітей, включених у наше дослідження. Наявність 33К ускладнює лікування ПСХ і підвищує ризик розвитку холангіокарциноми й колоректального раку. Пацієнти з фенотипом ПСХ-33К потребують індивідуалізованого плану лікування і моніторингу ускладнень [21–23].

Висновки

Отже, ПСХ у дітей має 2 фенотипи захворювання (АСХ та ІПСХ), які зустрічаються майже з однаковою частотою. АСХ та ІПСХ мають схожі фенотипи ураження жовчних шляхів і кишечника, однак відрізняються за клінічним перебігом і підходами до лікування. Ураження тільки великої жовчної протоки в дітей з ПСХ пов'язане зі швидким формуванням фіброзу і цирозу печінки. Фенотип ПСХ з ураженням тільки малих жовчних проток має сприятливий перебіг у дітей. Більшість дітей із ПСХ мають фенотип ПСХ-33К. Активний діа-

гностичний пошук уражень жовчних шляхів і кишечника сприятиме розробці ефективних персоналізованих підходів до лікування і моніторингу пацієнтів, що, у свою чергу, покращить прогноз захворювання.

Робота є фрагментом науково-дослідних робіт:

— 2016–2018 роки: «Дослідження ролі вітаміну D залежних механізмів розвитку адаптаційних можливостей організму в критичні періоди дитинства та патогенезі хронічної соматичної патології у дітей», номер державної реєстрації 01.16U001202;

— 2019–2021 роки: «Оптимізувати методи профілактики і корекції недостатності та дефіциту вітаміну D у здорових дітей з груп ризику та при ревматичних хворобах і хронічних гепатитах», номер державної реєстрації 01.16U001202;

— 2021–2022 роки: «Оптимізувати методи профілактики і корекції недостатності та дефіциту вітаміну D у здорових дітей з груп ризику та при ревматичних хворобах і хронічних гепатитах», номер державної реєстрації 01.16U001202.

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

Подяка. Висловлюємо подяку співробітникам відділення хвороб печінки з референтним центром рідкісних (орфанних) захворювань печінки у дітей Х.З. Михайлюк, О.М. Ткалик, А.В. Безпалій, Я.В. Кречко, які допомагали в зборі інформації для дослідження.

Внесок авторів. Дибя М.Б. — концепція та дизайн, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, статистична обробка даних, написання статті; Березенко В.С. — концепція та дизайн; редагування статті.

Список літератури

- Deneau M et al. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: Epidemiology and natural history. *Hepatology*. 2013;58:1392-1400. DOI: 10.1002/hep.26454.
- Stevens JP, Gupta NA. Recent Insights into Pediatric Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2022;26:489-519. DOI: 10.1016/j.cld.2022.03.009.
- Karlsen TH, Hirschfield GM. Primary Sclerosing Cholangitis, Current Understanding, Management, and Future Developments. In: *Comprehensive Clinical Hepatology*. 2016;99-110. DOI: 10.1007/978-3-319-40908-5_8.
- Deneau MR et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. *Deneau Hepatology*. 2017;66:518-527. DOI: 10.1002/hep.29204.
- Valentino PL et al. The Natural History of Primary Sclerosing Cholangitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63:603-609. DOI: 10.1097/mpg.0000000000001368.
- Beretta-Piccoli BT, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune sclerosing cholangitis: Evidence and open questions. *J Autoimmun*. 2018;95:15-25. doi: 10.1016/j.jaut.2018.10.008.
- Ricciuto A, Kamath BM, Hirschfield GM, Trivedi PJ. Primary sclerosing cholangitis and overlap features of autoimmune hepatitis: A coming of age or an age-ist problem? *J Hepatol*. 2023;79:567-575. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.02.030.

8. Mieli-Vergani G et al. Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66:345-360. DOI: 10.1097/mpg.0000000000001801.

9. Gregorio GV et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: A 16-year prospective study. *Hepatology*. 2001;33:544-553. DOI: 10.1053/jhep.2001.22131.

10. Deneau MR. The Sclerosing Cholangitis Outcomes in Pediatrics (SCOPE) Index: A Prognostic Tool for Children. *Hepatology*. 2021;73:1074-1087. DOI: 10.1002/hep.31393.

11. Munster KN van, Bergquist A, Ponsioen CY. Inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis: One disease or two? *J Hepatol*. 2024;80:155-168. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.09.031.

12. Kim YS, Hurley EH, Park Y, Ko S. Primary sclerosing cholangitis (PSC) and inflammatory bowel disease (IBD): a condition exemplifying the crosstalk of the gut-liver axis. *Exp Mol Med*. 2023;55:1380-1387. DOI: 10.1038/s12276-023-01042-9.

13. Catassi G et al. Outcome of Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease Associated With Primary Sclerosing Cholangitis: A Multicenter Study From the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;30:1662-1669. DOI: 10.1093/ibd/izad218.

14. Björnsson E. Small-duct primary sclerosing cholangitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11:37-41. DOI: 10.1007/s11894-009-0006-6.

15. Assis DN, Bowlus CL. Recent Advances in the Management of Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21:2065-2075. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.04.004.

16. Hensel KO et al. Sclerosing Cholangitis in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Early Diagnosis and Management Affect Clinical Outcome. *J Pediatr*. 2021;238:50-56.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.07.047.

17. Faubion WA Jr, Loftus EV, Sandborn WJ, Freese DK, Perrault J. Pediatric "PSC-IBD": A Descriptive Report of Associated Inflammatory Bowel Disease Among Pediatric Patients With PSC. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33:296-300. DOI: 10.1097/00005176-200109000-00009.

18. Ricciuto A. et al. Oral vancomycin is associated with improved inflammatory bowel disease clinical outcomes in primary sclerosing cholangitis-associated inflammatory bowel disease (PSC-IBD): A matched analysis from the Paediatric PSC Consortium. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;59:1236-1247. DOI: 10.1111/apt.17936.

19. Ali AH et al. Open-label prospective therapeutic clinical trials: oral vancomycin in children and adults with primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55:941-950. DOI: 10.1080/00365521.2020.1787501.

20. Shah A. et al. Effects of Antibiotic Therapy in Primary Sclerosing Cholangitis with and without Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin Liver Dis*. 2019;39:432-441. DOI: 10.1055/s-0039-1688501.

21. Kim YS, Hurley EH, Park Y, Ko S. Treatment of primary sclerosing cholangitis combined with inflammatory bowel disease. *Intest Res*. 2023;21:420-432. DOI: 10.5217/ir.2023.00039.

22. Trivedi PJ et al. Effects of Primary Sclerosing Cholangitis on Risks of Cancer and Death in People With Inflammatory Bowel Disease, Based on Sex, Race, and Age. *Gastroenterology*. 2020;159:915-928. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.049.

23. Bowlus CL et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2023;77:659-702. DOI: 10.1002/hep.32771.

Отримано/Received 05.10.2024
Рецензовано/Revised 16.10.2024
Прийнято до друку/Accepted 25.10.2024 ■

Information about authors

Maryna B. Dyba, PhD in Medicine, Senior Researcher, Senior Research Fellow, Department of Hepatology and Comorbidities in Children, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: marina_dyba@ukr.net; phone: +380 (67) 800-92-42; <https://orcid.org/0000-0002-9463-7867>

Valentyna S. Berezenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: valentynaberezenko@gmail.com; Senior Research Fellow, Department of Hepatology and Comorbidities in Children, State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3777-5251>

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.

Acknowledgments. We express our gratitude to the employees of the department of liver diseases with the reference center for rare (orphan) liver diseases in children H.Z. Mykhailiuk, O.M. Tkalyk, A.V. Bezpalij, Y.V. Krechko, who assisted in gathering information for the study.

Authors' contribution. M.B. Dyba — concept and design, data collection, data analysis and interpretation, statistical data processing, writing an article; V.S. Berezenko — concept and design, editing the article.

M.B. Dyba¹, V.S. Berezenko^{1,2}

¹ State Institution "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Phenotypes of primary sclerosing cholangitis in children

Abstract. Background. Primary sclerosing cholangitis (PSC) in children is a rare chronic immune-mediated disease of the biliary tract, which, unlike in adults, has a less aggressive course with damage to the intrahepatic bile ducts and is combined with autoimmune hepatitis, creating a special clinical phenotype of PSC, autoimmune sclerosing cholangitis (ASC). Although immunosuppressive therapy is effective in controlling autoimmune inflammation, it does not inhibit the progression of fibrotic changes around the bile ducts, which, unfortunately, leads to the formation of biliary cirrhosis of the liver. Research aimed at studying the clinical course of PSC in children and improving early diagnosis is relevant, especially given the limited access to modern diagnostic methods, such as magnetic resonance cholangiopancreatography, the need for invasive studies, and the lack of standardized diagnostic criteria adapted to childhood, which complicates the diagnosis and treatment of these patients. Objective: to investigate the clinical features of primary sclerosing cholangitis in children and adolescents depending on disease phenotype with the aim of developing individualized treatment approaches. **Materials and methods.** Retrospective and prospective analysis of the clinical course of primary sclerosing cholangitis in children and adolescents who were treated and followed at the Department of Pediatric Hepatology from 2016 to 2024 was conducted. The study included 68 children (62 % boys and 38 % girls) with PSC aged 3 to 18 years (mean age at diagnosis was 11.0 ± 3.9 years). Of these, 38 patients (56 %) had autoimmune sclerosing cholangitis, and 30 (44 %) had isolated PSC without clinical or histological signs of autoimmune hepatitis. **Results.** At disease onset, 40 % of children with PSC had liver fibrosis graded F3-F4 on METAVIR, with 24 % showing cirrhosis. The most common phenotype in children with PSC was a mixed one involving both large and small bile ducts (63 %). PSC with large bile duct involvement alone was observed in 11 % of cases, 70 % of

these children were diagnosed with cirrhosis. Small duct involvement alone was present in 26 % of cases, with cirrhosis in 12.5 % ($p = 0.01$). Inflammatory bowel disease (IBD) was diagnosed in 84 % of children with PSC: 32 % had ulcerative colitis, 38 % had indeterminate IBD, and 16 % had Crohn's disease. Pancolitis occurred in 56 % of cases, while 19 % of patients had histological signs of IBD without clinical or endoscopic manifestations. Asymptomatic IBD was diagnosed in 58 % of cases. The clinical course of ASC differed from isolated PSC with significantly higher rates of anemia (47 vs. 27 %, $p = 0.03$), elevated serum IgG levels (23.9 vs. 12.5 g/l, $p < 0.01$), and higher levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin ($p < 0.01$ for all), non-invasive fibrosis markers (APRI, FIB-4, 2D-SWE) at onset ($p < 0.01$; $p = 0.01$; $p = 0.04$, respectively). Liver fibrosis F3-F4 on METAVIR was more frequently diagnosed in ASC group than in patients with isolated PSC (73 vs. 40 %, $p = 0.06$). Large bile duct involvement alone was found only in isolated PSC ($p < 0.0009$). No differences were observed between ASC and isolated PSC in terms of IBD phenotype. **Conclusions.** PSC in children is represented by 2 phenotypes (ASC and isolated PSC) that occur with almost equal frequency. ASC and isolated PSC have similar phenotypes of biliary and intestinal lesions, however, they differ in terms of clinical course and therapeutic approaches. Involvement of the large bile duct alone in children with PSC is associated with rapid formation of liver fibrosis and cirrhosis. PSC phenotype with involvement of small bile ducts alone has a favorable course in children. Most children with PSC exhibit the PSC-IBD phenotype. Active diagnostic search for biliary and intestinal lesions in children with PSC will facilitate the development of effective personalized approaches to treatment and monitoring, thereby improving disease prognosis.

Keywords: primary sclerosing cholangitis; autoimmune sclerosing cholangitis; inflammatory bowel disease; children

Yu.M. Stepanov, N.Yu. Zavhorodnia, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko
State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
Dnipro, Ukraine

Serum biomarkers in the metabolic dysfunction-associated steatotic liver fibrosis diagnosis in children

Abstract. Background. The COVID-19 epidemic and the war in Ukraine have led to a significant increase in the number of children suffering from metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). One of the unresolved problems associated with MASLD is the identification of individuals at risk of rapid disease progression and development of irreversible liver changes. The search for alternative noninvasive markers suitable for the early detection of liver fibrosis in children remains extremely relevant. The aim of the study was to determine the diagnostic value of serum fibrosis markers and their relationship with sonographic and body composition parameters in children with MASLD. **Materials and methods.** The case-control study included 80 children aged 6 to 17 years (mean of 12.15 ± 2.51 years). The presence of steatosis and liver fibrosis was determined by transient elastography (FibroScan® 502 touch F60156, Echosens, France). All subjects underwent anthropometric studies to determine body mass index. If it was within one-two Z-score, overweight was diagnosed. If the body mass index exceeded two Z-score, obesity was diagnosed. According to transient elastography and body mass index, all children were divided into four groups: group I — 27 children with MASLD and fibrosis $\geq F1$, group II — 35 children with MASLD without fibrosis, group III — 18 obese or overweight children without MASLD and without fibrosis. The control group IV consisted of 14 children with normal weight without MASLD and without fibrosis. The groups had no significant differences in age and gender distribution. The study of body composition was performed by bioimpedance analysis using a TANITA MC-780MA analyzer (manufactured by Maeno-cho, Itabashi-ku, Tokyo, Japan). Quantitative determination of the serum concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) was performed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using test systems from Wuhan Fine Biotech Co., Ltd (China) according to the manufacturer's recommendations. The level of serum cytokeratin 18 (CK-18) was evaluated with IDL Biotech AB kits (Sweden) for ELISA. Serum content of transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) was studied using an ELISA test system from IBL International (Germany). Fibrogenesis processes were evaluated by the serum content of free hydroxyproline (HPf), protein-bound hydroxyproline (HPP/b) and glycosaminoglycans (GAG). **Results.** The study revealed a significant increase in the level of CK-18 and TGF- β 1 in children with MASLD-associated liver fibrosis. In children with liver fibrosis, an increase in the ratio of HPf/HPP/b and the level of GAG in the blood serum was observed compared to patients with MASLD without fibrosis and with overweight and obese children. The threshold value of CK-18 for liver fibrosis diagnosis was 90.3 U/l (sensitivity 81.3 %, specificity 76.9 %, AUC 0.843, $p < 0.001$). The sensitivity of the threshold value of serum TGF- β 1 (96.8 pg/mL) in children with MASLD was 80.0 %, specificity 65.7 %, AUC 0.787 ($p < 0.001$). Threshold value of serum GAG (4.24 mmol/L) demonstrated a sensitivity of 70.6 % and a specificity of 69.6 %, AUC 0.743 ($p < 0.01$). CK-18, TGF- β 1, GAG shown a positive correlation with liver stiffness and elasticity, body composition of MASLD children and had high levels of diagnostic accuracy, which allows them to be used in children when screening for MASLD-associated liver fibrosis. **Conclusions.** Children with liver fibrosis are characterized by elevated serum levels of CK-18, VEGF, TGF- β 1, HPP/b and GAG. The threshold values of CK-18 (more than 90.3 U/l), TGF- β 1 (above 96.8 pg/mL) and GAG (more than 4.24 mmol/l) have high sensitivity and specificity, which allows them to be used for the diagnosis of liver fibrosis in children with MASLD. **Keywords:** children; metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; fibrosis; cytokeratin 18; glycosaminoglycans; transforming growth factor beta 1

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

Для кореспонденції: Завгородня Наталя Юріївна, доктор медичних наук, старший дослідник, завідувачка відділу дитячої гастроентерології, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», просп. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: nzavgorodni75@gmail.com; тел.: +380 (67) 982-71-70

For correspondence: Natalia Zavhorodnia, MD, DSc, PhD, Senior Researcher, Head of the Department of Pediatrics Gastroenterology, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: nzavgorodni75@gmail.com; phone: +380 (67) 982-71-70

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

Introduction

The COVID-19 epidemic and the war in Ukraine have led to a significant increase in the number of children suffering from metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Physical activity restrictions, social deprivation, and stress-related eating disorders have become promoters of weight gain in children, the development of obesity-related metabolic disorders and comorbidities, including MASLD [1–3].

One of the unresolved problems associated with MASLD is the identification of individuals at risk of rapid disease progression and the development of irreversible liver changes [4]. It has been demonstrated that children with MASLD, in particular, metabolic-associated steatohepatitis (MASH), have significantly higher rates of overall and liver-associated mortality compared to the general population [5]. Advanced fibrosis (\geq F3) is recognized as an independent predictor of liver-related complications and overall mortality in adults with MASLD [6]. A ten-year follow-up of the course of MASLD in a pediatric European cohort confirmed the development of advanced fibrosis in 6 % of children, which indicates the need for early diagnosis of fibrosis for the selection of high-risk patients [7].

Nowadays, histologic evaluation of liver biopsies remains the reference standard for quantifying fibrosis and characterizing zonal distribution of collagen [8]. At the same time, the well-known difficulties associated with biopsy and evaluation of its results, such as the risk of complications, heterogeneous tissue distribution of fibrosis, and subjectivity in data characterization, are becoming obstacles to the widespread introduction of biopsy in pediatric practice [9]. Moreover, liver biopsy is unsuitable for screening in high-risk groups and long-term monitoring of the disease [10].

Numerous non-invasive tests have become an alternative to biopsy, which have been developed to determine the clinical form of the disease and risk stratification, in particular for the diagnosis of steatosis, MASH, and liver fibrosis [6]. Noninvasive methods for quantifying liver fibrosis include imaging techniques such as liver stiffness assessment by elastography [11], serum biomarkers [12], and combined scores [13]. Activated by inflammatory, damage-associated, and metabolic signals, liver stellate cells play a key role in fibrogenesis mechanisms by promoting the overproduction and deposition of extracellular matrix proteins, which leads to the formation of fibrosis with subsequent vascular remodeling [14]. Thus, serological markers that reflect the activity of inflammation, apoptosis, collagen formation and lysis, and angiogenesis can be useful for fibrosis detection, that has been confirmed by experimental and clinical studies [15–18]. At the same time, a comparative study of the diagnostic accuracy of serum fibrosis markers and combined scores for detecting liver fibrosis in adults with MASLD (LITMUS project) showed that none of the studied markers reached the area under the ROC curve (AUC) value acceptable for replacing biopsy [19]. Evaluation of the diagnostic accuracy of combined fibrosis scores in a pediatric cohort also showed no advantages over biopsy and ALT levels [9]. Thus, the study for alternative non-invasive markers suitable for the early detection of liver fibrosis in MASLD children remains extremely relevant.

The purpose of the study was to determine the diagnostic value of serum fibrosis markers and their relationship with sonographic and body composition parameters in children with MASLD.

Materials and methods

The case-control study included 80 children aged 6 to 17 years (mean age (12.15 ± 2.51) years). The inclusion criteria were the presence of MASLD, overweight or obesity. The exclusion criteria were: infectious or other inflammatory acute diseases, the presence of clinical, anamnestic, biochemical and serological signs of chronic viral, autoimmune and drug-induced hepatitis, Wilson's disease.

Verification of the diagnosis of MASLD was conducted following the joint consensus of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), the European Association for the Study of the Liver (EASL) and others [20]. The presence of liver steatosis and fibrosis was determined by transient elastography (FibroScan® 502 touch F60156, Echosens, France). The threshold value of the controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of liver steatosis was 225 dB/m [21], cut-off of the liver stiffness for the diagnosis of liver fibrosis was 5.1 kPa [22]. All subjects underwent anthropometric measurements to determine body mass index (BMI). The assessment of nutritional status was performed according to WHO recommendations in accordance with the sigma deviations (Z-score) of BMI corresponding to age and sex [23]. Overweight was diagnosed if the BMI value was within one-two Z-score. Obesity was diagnosed in case BMI exceeded two Z-score. Body composition was evaluated by bioimpedance using a TANITA MC-780MA body composition analyzer (manufactured by Maeno-cho, Itabashi-ku, Tokyo, Japan). The following parameters of body composition were automatically measured and calculated: body fat mass (BFM, kg), body muscle mass (BMM, kg), total water content (TBW), and physical rating was assessed, taking into account the ratio of body fat to body muscle mass [24].

According to transient elastography and body mass index, all children were divided into four groups: group I — 27 children with MASLD and fibrosis \geq F1, group II — 35 children with MASLD without fibrosis, group III — 18 obese or overweight children without MASLD and without fibrosis. The control group IV consisted of 14 children with normal weight without MASLD and fibrosis. The groups had no significant differences in age and gender distribution.

Quantitative determination of the serum concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) was performed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using test systems from Wuhan Fine Biotech Co., Ltd (China) according to the manufacturer's recommendations. The level of serum cytokeratin 18 (CK-18) was determined using ELISA kits from IDL Biotech AB (Sweden). Determination of the serum content of transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) was performed using an ELISA test system from IBL International (Germany). The ELISA was performed using a Stat Fax 303 Plus ELISA, and the optical density was measured at a wavelength of 450 nm.

Fibrogenesis activity were evaluated by the measurement of serum content of free hydroxyproline (HPf) and protein-bound hydroxyproline (HPp/b) [25] and glycosaminoglycans (GAG) [26].

Table 1 — Serum levels of CK-18, VEGF and TGF-β1 in children of the studied groups, Me (Q1; Q3)

Indicator, unit of measurement	I group (n = 27)	II group (n = 35)	III group (n = 18)	IV group (n = 14)
CK-18, U/l	101.9 (61.5; 169.8)*	73.4 (43.3; 103.0)**	56.5 (33.9; 72.0)**	46.5 (40.5; 53.4)
VEGF, UL/ml	371.1 (207.3; 1157.1)*	296.3 (160.3; 466.2)*	308.0 (177.6; 366.2)*	155.8 (132.0; 279.4)
TGF-β1, pg/ml	153.4 (99.7; 189.1)*	72.4 (53.1; 111.3)**	74.0 (50.6; 99.4)**	56.1 (46.0; 77.4)

Notes: * — $p < 0.05$ — significance of differences in comparison with group IV; ** — $p < 0.05$ — significance of differences in comparison with group I.

Table 2 — Levels of HP and GAG in blood serum in children of the study groups, Me (Q1; Q3)

Indicator	I group (n = 27)	II group (n = 35)	III group (n = 18)	IV group (n = 14)
HPf, mmol/l	11.74 (10.56; 14.08)	14.08 (10.56; 17.60)	16.45 (14.09; 17.62)	13.50 (11.15; 18.49)
HPp/b, mmol/l	244.48 (216.2; 281.9)*	242.42 (206.86; 300.72)*	263.20 (225.6; 375.99)*	206.88 (185.64; 206.88)
kHPp/b/HPf	21.37 (17.62; 26.70)*	20.0 (14.14; 23.15)*	18.29 (13.91; 19.20)*	14.40 (10.61; 19.06)
GAG, mmol/l	4.50 (3.21; 4.60)*	3.82 (3.36; 4.58)	3.66 (3.21; 4.28)	3.56 (3.40; 4.01)

Note: * — $p < 0.05$ — significance of differences compared to group IV.

The results were statistically processed using the Statistica 6.1 software package (AGAR90 serial number E415822FA). For statistical analysis of the data, descriptive statistics were used; comparison of the mean values of the variables was carried out using parametric methods (Student’s t-test) under the normal distribution. In other cases, a nonparametric method (Mann-Whitney U test) was used. The distribution was checked using the Shapiro-Wilk method. The mean values were presented as Me (Q1; Q3). The difference was considered significant if the achieved significance level (p) was below 0.05. Correlation analysis in the conditions of normal distribution of variables and linear relationship between them was performed with the calculation of Pearson’s correlation coefficient, in the conditions of distribution that differed from normal and nonlinear relationship between variables, Spearman’s correlation coefficient was calculated. To assess the diagnostic value of the indicators, ROC analysis was used to determine the AUC and its 95% confidence interval (CI), which were used to determine the quality of the diagnostic model. Optimal thresholds were selected to maximize the sensitivity and specificity, and positive and negative predictive values (PPV and NPV, respectively) were calculated.

All measurement tools used in the study were validated in accordance with the established procedure.

The study was conducted in accordance with the requirements of the Helsinki Declaration, the Convention on the Rights of the Child, the rules of good clinical practice and good laboratory practice, and national regulatory documents in the field of bioethics. Prior to the study, the parents of the patients were informed about the methods and scope of the study and gave their consent. The study protocol was approved by the local Medical and Biological Ethics Committee.

Results and discussion

The level of CK-18 in children of group I was 2.2 times ($p < 0.05$) higher than in the control group (Table 1). In addition, the median CK-18 in patients of group I was 1.4 times ($p < 0.05$) and 1.8 times ($p < 0.05$) higher than in patients of groups II and III, respectively.

The level of VEGF was increased in group I by 2.4 times ($p < 0.05$), in group II — by 1.9 times ($p < 0.05$), in group III — by 2.0 times ($p < 0.05$) compared to the control group. In patients of group I, the content of VEGF was 1.3 times ($p > 0.05$) and 1.2 times ($p > 0.05$) higher than in groups II and III, respectively. The median TGF-β1 content in group I was significantly higher than in children of groups II and III by 2.1 times ($p < 0.05$) and in the control group by 2.7 times ($p < 0.05$).

The median content of HPp/b was increased in children of all groups: in group I by 1.2 times ($p < 0.05$), in group II — by 1.2 times ($p < 0.05$), in group III — by 1.3 times ($p < 0.05$) compared to group IV (Table 2). In parallel with an increase in the level of HPp/b in children of group I, an increase in the content of GAG was observed in 1.3 times ($p < 0.05$), while in children of groups II and III, the content of GAG did not differ significantly from the control group.

The HPp/b/HPf ratio was increased in children of all groups: in group I — in 1.4 times ($p < 0.05$), in group II — 1.4 times ($p < 0.05$), in group III — 1.3 times ($p < 0.05$) compared to group IV (Table 2).

A positive correlation between the level of CK-18, the liver stiffness ($r = 0.468$; $p < 0.05$) and the liver steatosis ($r = 0.357$; $p < 0.05$) was found (Fig. 1). VEGF levels were

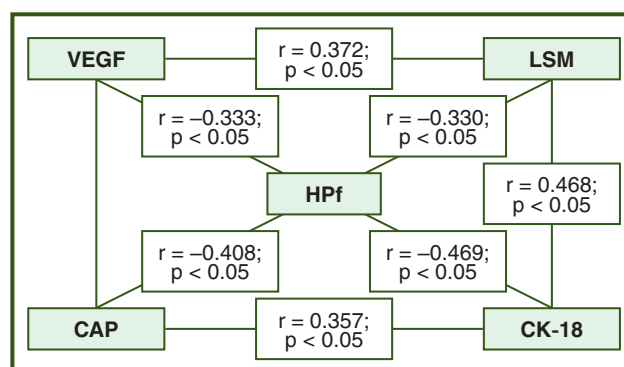


Figure 1 — Correlations of CK-18, VEGF, hydroxyproline with sonographic parameters in children with MASLD

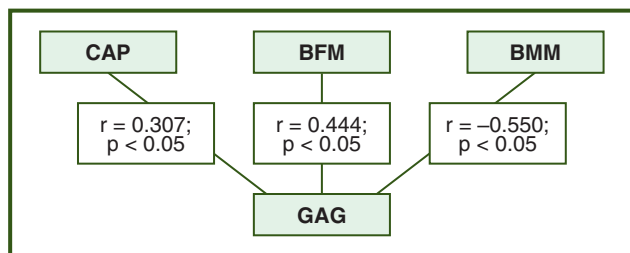


Figure 2 — Correlations of serum GAGs with sonographic and body composition parameters in children with MASLD

also positively correlated with the liver stiffness ($r = 0.372$, $p < 0.05$). Moreover, HPf was negatively correlated with CAP ($r = -0.408$, $p < 0.05$), CK-18 level ($r = -0.469$, $p < 0.05$), and the ratio kHPp/b/HPf had a positive correlation with CAP ($r = 0.307$, $p < 0.05$).

The level of GAG demonstrated a positive correlation with CAP ($r = 0.307$; $p < 0.05$), BFM ($r = 0.444$; $p < 0.05$); negative — with BMM ($r = -0.550$; $p < 0.05$) (Fig. 2).

Based on significant differences in the levels of CK-18, TGF- β 1 and GAG in children with liver fibrosis, and the detection of its stable correlations with liver stiffness and elasticity, and body composition ROC analysis was performed to determine their diagnostic accuracy. The threshold value of CK-18 for the diagnosis of liver fibrosis was 90.3 U/l (Fig. 3). This parameter demonstrated a sensitivity of 81.3 % and a specificity of 76.9 %, with AUC of 0.843 ($p < 0.001$) (Table 3).

The sensitivity of the threshold value of serum TGF- β 1 level of 96.8 pg/mL in children with MASLD was 80.0 %, specificity 65.7 %, AUC 0.787 ($p < 0.001$) (Fig. 3, Table 3). An increase in serum GAG content of more than 4.24 mmol/L demonstrates a sensitivity of 70.6 % and specificity of 69.6 %, AUC 0.743 ($p < 0.01$) (Fig. 3, Table 3).

Discussion

The presence and stage of fibrosis are considered to be an important factor in predicting the course of MASLD, the likelihood of developing liver cirrhosis and liver complications, so the search for new non-invasive markers suitable for early screening of liver fibrosis in children with MASLD is crucial [5, 6]. CK-18 currently demonstrates the greatest potential among the biomarkers of MASLD, as it is a direct molecular product of hepatocyte apoptosis, and therefore naturally attracts considerable attention of researchers. A meta-analysis by Xin Zhang et al. (2024) shows that elevated serum levels of CK-18 are associated with a higher risk of mortality or liver transplantation in adults with advanced stages of chronic liver disease [27]. CK-18 has been sufficiently studied as a marker for predicting the development of MASH in adult patients with a pooled AUC value of 0.75 (95% CI 0.69–0.82) for the M30 fragment and AUC of 0.82 (95% CI 0.69–0.91) for the M65 fragment [28]. Pediatric studies have also confirmed the feasibility of determining CK-18 for the diagnosis of MASH in children [29].

Table 3 — Validity of laboratory parameters for the assessment of fibrosis in children with MASLD

Indicators	CK-18, U/l	TGF- β 1, pg/ml	GAG, mmol/l
Threshold value	> 90.3	> 96.8	> 4.24
Sensitivity, %	81.3	80.0	70.6
Specificity, %	76.9	65.7	69.6
AUC	0.843	0.787	0.743
95% CI	0.736–0.950	0.656–0.917	0.626–0.873
P (AUC)	< 0.001	< 0.001	< 0.01
Positive predictive value, %	59.7	49.9	46.2
Negative predictive value, %	90.7	88.5	86.5

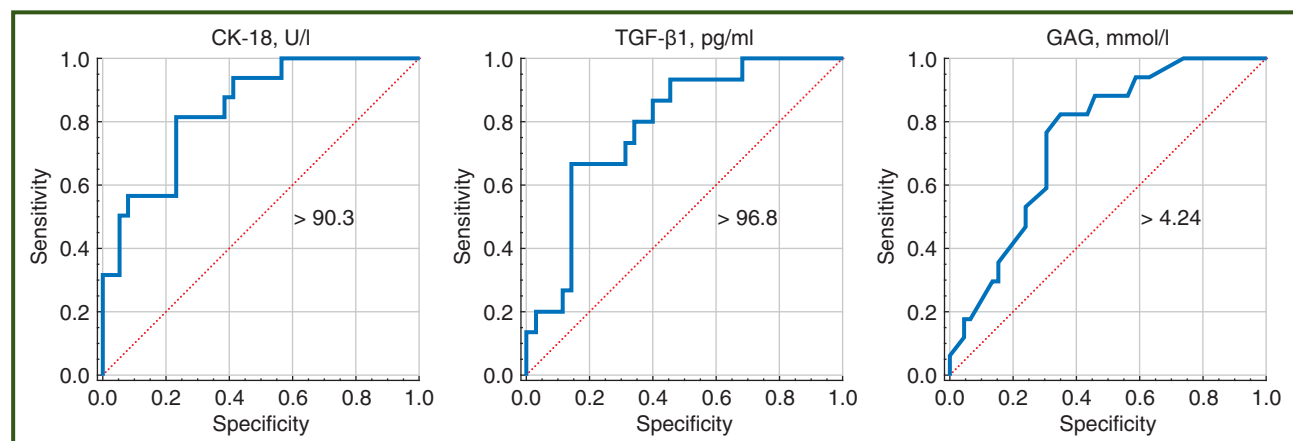


Figure 3 — ROC curves of serum CK-18, TGF- β 1 and GAG levels for the diagnosis of fibrosis in children with MASLD

In our study, a high level of CK-18 significantly distinguished patients with MASLD-associated liver fibrosis, with a threshold level of CK-18 of 90.3 U/l characterized by the highest AUC value of 0.843 compared to other studied parameters. Our data coincide with those of Italian colleagues, but Chetan Mandelia et al. (2016) obtained slightly lower AUC values of 0.75 using liver morphology as a reference [30]. In general, pediatric studies are limited by small sample sizes and the inability to adjust for all influencing factors, so the obtained data need to be validated in large cohorts.

TGF- β 1 is a potent fibrogenic cytokine involved in the activation of hepatic stellate cells and the production of extracellular matrix components [31]. A multivariate analysis in a pediatric cohort demonstrated that plasma TGF- β concentration is associated with the occurrence of hepatic steatosis independently of other covariates [32]. It has been shown that TGF- β 1 levels significantly correlate with the severity of MASLD and may be markers of liver fibrosis [33]. According to our data, TGF- β 1 levels were significantly elevated only in patients with liver fibrosis. Moreover, the threshold value of TGF- β 1 demonstrated a high level of diagnostic accuracy for the detection of liver fibrosis, AUC was 0.787 ($p < 0.001$).

With the development of fibrosis, there is an intensification of the synthesis of extracellular matrix components, in particular, collagen, which in our study was confirmed by an increase in the serum content of HPP/b in children of groups I–III. In children with liver fibrosis, an increase in the ratio of HPF to HPP/b was observed, which, according to scientific studies, is considered as a result of activation of fibrogenesis [34].

At the same time, GAG, as one of the specific markers of fibrosis, tended to increase in all groups of children, but in children with MASLD with fibrosis, the serum level of GAG was the highest compared to patients with MASLD without fibrosis and overweight and obese children.

The detected changes indicate a violation of the dynamic balance between collagen synthesis and degradation, confirm the processes of predominance of synthesis over catabolism, which leads to active accumulation of collagen in children with MASLD with fibrosis. The threshold value of serum GAG of 4.24 mmol/L, according to our data, demonstrated a sufficient level of diagnostic accuracy in the diagnosis of MASLD-associated liver fibrosis in children with an AUC value of 0.743 ($p < 0.01$).

The progression of liver fibrosis is accompanied by angiogenesis regardless of the etiology of liver disease. Hypoxia and inflammation are the main promoters of neovascularization, and VEGF, the main proangiogenic cytokine, plays a central role in angiogenesis, as it is involved in all its stages. Numerous experimental animal models of MASH have demonstrated an increase in the concentration of VEGF in liver tissue [35]. Adult patients with MASLD demonstrate increased levels of angiogenic markers, including VEGF, in serum and liver tissue, and VEGF mRNA expression was higher in cases of simple steatosis, indicating early induction of angiogenesis in MASLD [35]. In our study, the level of VEGF increased in patients of all study groups, but its highest concentration was in children with liver fibrosis, more-

over, the level of VEGF was positively correlated with liver stiffness ($r = 0.372$, $p < 0.05$).

Limitations of the present study include a bias in the formation of the cohort (referral bias), since the selection of patients was carried out in a tertiary care facility, which may limit the extrapolation of the results to the general population. In addition, the cross-sectional nature of the study did not allow us to determine the feasibility of determining serum fibrosis markers for monitoring the course of the disease.

Thus, children with liver fibrosis are characterized by elevated serum levels of CK-18, VEGF, TGF- β 1, HPP/b and GAG. The threshold values of CK-18 (more than 90.3 U/l), TGF- β 1 (above 96.8 pg/mL) and GAG (more than 4.24 mmol/l) have high sensitivity and specificity, which allows them to be used for the diagnosis of liver fibrosis in children with MASLD.

Conclusions

CK-18, TGF- β 1, GAG demonstrate a positive correlation with indicators of liver stiffness and elasticity, body composition of children with MASLD and show high levels of diagnostic accuracy, AUC 0.843, 0.787, 0.743, respectively ($p < 0.05$), which allows them to be used for screening MASLD-associated liver fibrosis in children.

References

1. Furthner D, Weghuber D, Dalus C, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children with Obesity: Narrative Review and Research Gaps. *Hormone research in paediatrics*. 2022;95(2):167-176. doi: 10.1159/000518595.
2. Zelber-Sagi S, Carrieri P, Pericàs JM, Ivancovsky-Wajcman D, Younossi ZM, Lazarus JV. Food inequity and insecurity and MASLD: burden, challenges, and interventions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2024 Oct;21(10):668-686. doi: 10.1038/s41575-024-00959-4.
3. Rupasinghe K, Hind J, Hegarty R. Updates in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) in Children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2023;77(5):583-591. doi: 10.1097/MPG.0000000000003919.
4. Hydes T, Brown E, Hamid A, Bateman AC, Cuthbertson DJ. Current and Emerging Biomarkers and Imaging Modalities for Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Clinical and Research Applications. *Clinical therapeutics*. 2021;43(9):1505-1522. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.07.012.
5. Simon TG, Roelstraete B, Hartjes K, Shah U, Khalili H, Arnell H, Ludvigsson JF. Non-alcoholic fatty liver disease in children and young adults is associated with increased long-term mortality. *J Hepatol*. 2021 Nov;75(5):1034-1041. doi: 10.1016/j.jhep.2021.06.034.
6. Zoncapè M, Liguori A, Tsochatzjis EA. Non-invasive testing and risk-stratification in patients with MASLD. *Eur J Intern Med*. 2024 Apr;122:11-19. doi: 10.1016/j.ejim.2024.01.013.
7. Draijer L, Voorhoeve M, Troelstra M, et al. A natural history study of paediatric non-alcoholic fatty liver disease over 10 years. *JHEP Rep*. 2023 Jan 25;5(5):100685. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100685.
8. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of

- Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Feb;64(2):319-334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482.
9. Kalveram L, Baumann U, De Bruyne R, et al.; ESPGHAN Fatty Liver Special Interest Group. Noninvasive scores are poorly predictive of histological fibrosis in paediatric fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024 Jan;78(1):27-35. doi: 10.1002/jpn3.12068.
 10. Dezsőfi A, Baumann U, Dhawan, et al.; ESPGHAN Hepatology Committee. Liver biopsy in children: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015 Mar;60(3):408-20. doi: 10.1097/MPG.0000000000000632.
 11. Chen BR, Pan CQ. Non-invasive assessment of fibrosis and steatosis in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022 Jan;46(1):101755. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101755.
 12. Draijer LG, van Oosterhout JPM, Vali Y, et al. Diagnostic accuracy of fibrosis tests in children with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Liver Int.* 2021 Sep;41(9):2087-2100. doi: 10.1111/liv.14908.
 13. Younossi ZM, Loomba R, Anstee QM, et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology.* 2018 Jul;68(1):349-360. doi: 10.1002/hep.29721.
 14. Horn P, Tacke F. Metabolic reprogramming in liver fibrosis. *Cell Metab.* 2024 Jul 2;36(7):1439-1455. doi: 10.1016/j.cmet.2024.05.003.
 15. Ullah A, Singla RK, Batool Z, Cao D, Shen B. Pro- and anti-inflammatory cytokines are the game-changers in childhood obesity-associated metabolic disorders (diabetes and non-alcoholic fatty liver diseases). *Rev Endocr Metab Disord.* 2024 Aug;25(4):783-803. doi: 10.1007/s11154-024-09884-y.
 16. Shalby MM, Ibrahim SA, Behairy OG, Behiry EG, Mahmoud DA. Diagnostic value of serum cytokeratin-18 in children with chronic liver disease. *J Paediatr Child Health.* 2020 Jan;56(1):41-46. doi: 10.1111/jpc.14488.
 17. Hegmar H, Wiggers T, Nasr P, et al. Performance of novel collagen turnover biomarkers to detect increased liver stiffness in MASLD. *J Intern Med.* 2024 Aug;296(2):177-186. doi: 10.1111/joim.13813.
 18. Grønbaek H, Møllemejkær A, Nielsen S, Magkos F. The vascular endothelial growth factor system — a new player in the pathogenesis and development of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2023 Dec 1;12(6):963-965. doi: 10.21037/hbsn-23-552.
 19. Vali Y, Lee J, Boursier J, et al. Liver Investigation: Testing Marker Utility in Steatohepatitis (LITMUS) consortium investigators. Biomarkers for staging fibrosis and non-alcoholic steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver disease (the LITMUS project): a comparative diagnostic accuracy study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023 Aug;8(8):714-725. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00017-1.
 20. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN); European Association for the Study of the Liver (EASL); North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN); Latin-American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (LASPGHAN); Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (APPSPGHAN); Pan Arab Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (PASPGHAN); Commonwealth Association of Paediatric Gastroenterology & Nutrition (CAPGAN); Federation of International Societies of Pediatric Hepatology, Gastroenterology and Nutrition (FISPGHAN). Paediatric steatotic liver disease has unique characteristics: A multisociety statement endorsing the new nomenclature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024 May;78(5):1190-1196. doi: 10.1002/jpn3.12156.
 21. Desai NK, Harney S, Raza R, Al-Ibraheemi A, Shillingford N, Mitchell PD, Jonas MM. Comparison of Controlled Attenuation Parameter and Liver Biopsy to Assess Hepatic Steatosis in Pediatric Patients. *J Pediatr.* 2016 Jun;173:160-164.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.03.021.
 22. Nobili V, Vizzutti F, Arena U, et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2008 Aug;48(2):442-8. doi: 10.1002/hep.22376.
 23. World Health Organization: Growth reference 5–19 years. BMI-for-age (5–19 years). Available from: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age>.
 24. Prior E, Uthaya SN, Gale C. Measuring body composition in children: research and practice. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2023 Aug;108(4):285-289. doi: 10.1136/archdischild-2022-324920.
 25. Hofman K, Hall B, Cleaver H, Marshall S. High-throughput quantification of hydroxyproline for determination of collagen. *Anal Biochem.* 2011 Oct 15;417(2):289-91. doi: 10.1016/j.ab.2011.06.019.
 26. Khan SA, Mason RW, Kobayashi H, Yamaguchi S, Tomatsu S. Advances in glycosaminoglycan detection. *Mol Genet Metab.* 2020 Jun;130(2):101-109. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.03.004.
 27. Zhang X, Li J, Jiang L, Deng Y, Wei L, Li X. Serum Cytokeratin-18 levels as a prognostic biomarker in advanced liver disease: a comprehensive meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2024 Jul 18;24(1):160. doi: 10.1007/s10238-024-01423-y.
 28. Lee J, Vali Y, Boursier J, et al. Accuracy of cytokeratin 18 (M30 and M65) in detecting non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020 Sep 11;15(9):e0238717. doi: 10.1371/journal.pone.0238717.
 29. Hegarty R, Kyra E, Fitzpatrick E, Dhawan A. Fatty liver disease in children (MAFLD/PeFLD Type 2): unique classification considerations and challenges. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2023 Mar 22;14:20420188231160388. doi: 10.1177/20420188231160388.
 30. Mandelia C, Collyer E, Mansoor S, et al. Plasma Cytokeratin-18 Level As a Novel Biomarker for Liver Fibrosis in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Aug;63(2):181-7. doi: 10.1097/MPG.0000000000001136.
 31. Nair B, Nath LR. Inevitable role of TGF- β 1 in progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Recept Signal Transduct Res.* 2020 Jun;40(3):195-200. doi: 10.1080/10799893.2020.1726952.
 32. Barretto JR, Boa-Sorte N, Vinhaes CL, et al. Heightened Plasma Levels of Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) and Increased Degree of Systemic Biochemical Perturbation Characterizes Hepatic Steatosis in Overweight Pediatric Patients: A Cross-Sectional Study. *Nutrients.* 2020 Jun 2;12(6):1650. doi: 10.3390/nu12061650.
 33. Ahmed H, Umar MI, Imran S, Javaid F, Syed SK, Riaz R, Hassan W. TGF- β 1 signaling can worsen NAFLD with liver fibrosis backdrop. *Exp Mol Pathol.* 2022 Feb;124:104733. doi: 10.1016/j.yexmp.2021.104733.
 34. Berumen J, Baglieri J, Kisseleva T, Mekeel K. Liver fibrosis: Pathophysiology and clinical implications. *WIREs Mech Dis.* 2021 Jan;13(1):e1499. doi: 10.1002/wsbm.1499.
 35. Lei L, Ei Mourabit H, Housset C, Cadoret A, Lemoine S. Role of Angiogenesis in the Pathogenesis of NAFLD. *Journal of Clinical Medicine.* 2021;10(7):1338. doi: 10.3390/jcm10071338.

Received 01.10.2024

Revised 12.10.2024

Accepted 21.10.2024

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>

Natalia Zavorodnia, MD, DSc, PhD, Senior Researcher, Head of the Department of Pediatrics Gastroenterology, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: nzavorodni75@gmail.com; phone: +380 (67) 982-71-70; <http://orcid.org/0000-0001-5821-1351>

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 Tatarchuk, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, 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, 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. The work was performed within the framework of the research "To study the influencing factors and predictors of the formation of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease in children and to substantiate new approaches to diagnostic and therapeutic tactics" (state registration number 0120U103044).

Authors' contribution. Stepanov Yu.M. — concept of research; Zavorodnia N.Yu. — design of research; Klenina I.A. — analysis of biochemical parameters, writing the article; Tatarchuk O.M. — analysis of enzyme immunoassay data, writing the article; Petishko O.P. — statistical processing of material, editing the article.

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

Сироваткові біомаркери в діагностиці фіброзу печінки в дітей із метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки

Резюме. Актуальність. Епідемія COVID-19 та війна в Україні призвели до значного зростання кількості дітей, які страждають на метаболічно-асоційовану стеатотичну хворобу печінки (МАСХП). Однією з невирішених проблем, пов'язаних із МАСХП, лишається ідентифікація осіб із ризиком швидкого прогресування хвороби й розвитку необоротних змін печінки. Пошук альтернативних неінвазивних маркерів, придатних для раннього виявлення фіброзу печінки в дітей, надзвичайно актуальний. **Мета:** визначити діагностичну цінність сироваткових маркерів фіброзу та їхній зв'язок із сонографічними показниками й параметрами складу тіла в дітей із МАСХП. **Матеріали та методи.** У дослідження «випадок — контроль» включено 80 дітей віком від 6 до 17 років (у середньому $12,15 \pm 2,51$ року). Наявність стеатозу й фіброзу печінки визначали шляхом транз'єнтної еластографії (Fibroscan® 502 touch F60156, Echosens, Франція). Усім обстеженим проведені антропометричні дослідження з оцінкою індексу маси тіла. При значенні останнього в межах 1–2 Z-score діагностували надмірну вагу, при перевищенні двох Z-score — ожиріння. За даними транз'єнтної еластографії та індексу маси тіла всі діти були розділені на чотири групи: I — 27 дітей із МАСХП та фіброзом $\geq F1$, II — 35 дітей із МАСХП без фіброзу, III — 18 дітей із ожирінням або надмірною вагою без МАСХП і фіброзу. Контрольну IV групу становили 14 дітей із нормальною вагою без МАСХП та фіброзу. Групи не мали значущих відмінностей за віковим і статевим розподілом. Дослідження складу тіла проведено шляхом біоімпедансометрії за допомогою аналізатора TANITA MC-780MA (виробник Maeno-cho, Itabashi-ku, Токіо, Японія). Концентрацію ендотеліального фактора росту судин (ЕФРС) в сироватці крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем фірми Wuhan Fine Biotech Co., Ltd (КНР) відповідно до рекомендацій виробника. Рівень цитокератину-18 (ЦК-18) у сироватці крові оцінювали за допомогою наборів

IDL Biotech AB (Швеція) для ІФА. Уміст трансформуючого фактора росту бета-1 (ТФР- β 1) визначали із застосуванням тест-системи ІФА IBL International (ФРН). Процеси фіброгенезу оцінювали за вмістом у сироватці крові гідроксипроліну вільного (ГПв), гідроксипроліну білковозв'язаного (ГПб/зв) та глікозаміногліканів (ГАГ). **Результати.** Продемонстровано вірогідне зростання рівнів ЦК-18 і ТФР- β 1 у дітей із МАСХП-асоційованим фіброзом печінки. В осіб із фіброзом печінки спостерігалось підвищення співвідношення ГПв/ГПб/зв і рівня ГАГ у сироватці крові порівняно з пацієнтами з МАСХП без фіброзу й дітьми з надмірною вагою та ожирінням. Пороговий рівень ЦК-18 для діагностики фіброзу печінки в дітей із МАСХП становив 90,3 Од/л (чутливість 81,3 %, специфічність 76,9 %, АUC 0,843; $p < 0,001$). Чутливість порогового значення сироваткового рівня ТФР- β 1 (96,8 пг/мл) у пацієнтів із МАСХП для діагностики фіброзу печінки дорівнювала 80,0 %, специфічність — 65,7 %, АUC — 0,787 ($p < 0,001$). Пороговий рівень ГАГ у сироватці крові понад 4,24 ммоль/л демонструє чутливість 70,6 % і специфічність 69,6 %, АUC 0,743 ($p < 0,01$). Продемонстровано позитивну кореляцію ЦК-18, ТФР- β 1, ГАГ із показниками жорсткості й еластичності печінки, компонентним складом тіла дітей із МАСХП та високі рівні діагностичної точності, що дозволяє використовувати їх для скринінгу МАСХП-асоційованого фіброзу печінки в дітей. **Висновки.** Для дітей із фіброзом печінки характерний підвищений вміст ЦК-18, ЕФРС, ТФР- β 1, ГПб/зв та ГАГ у сироватці крові. Порогові значення ЦК-18 (більше 90,3 Од/л), ТФР- β 1 (понад 96,8 пг/мл) та ГАГ (більше 4,24 ммоль/л) мають високі показники чутливості й специфічності, що дозволяє використовувати їх для діагностики фіброзу печінки в дітей із МАСХП.

Ключові слова: діти; метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки; фіброз; цитокератин-18; глікозаміноглікани; трансформуючий фактор росту бета-1

Диференційна діагностика та можливості індивідуалізованої біорегуляційної корекції при синдромі функціональної недостатності підшлункової залози

21 березня 2024 року, за підтримки міжнародної громадської організації «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства», Видавничого дому «Заславський», міжнародного науково-практичного журналу «Здоров'я суспільства», медичного порталу www.mif-ua.com, відбувся медичний форум «GGP (Global General Practice). Сесія 2». У рамках цього заходу пройшов сателітний симпозиум «Актуальні питання фармакотерапії в загальній практиці — сімейній медицині», на якому розглядалися такі актуальні теми, як оптимізація ліпідознижувальної терапії у коморбідних хворих, нюанси синдрому грушо-подібного м'яза, судини головного мозку і кардіocereбральна патологія, біорегуляційна корекція синдрому функціональної недостатності підшлункової залози тощо.

Хронічний панкреатит (ХП) являє собою динамічне захворювання, еволюція якого визначається причиною, що викликала панкреатит, активністю запального процесу, розвитком фіброзних змін у тканині підшлункової залози (ПЗ). Прогресування функціональної недостатності підшлункової залози при ХП впливає на якість життя хворих та прогноз захворювання, що потребує розробки ефективних схем терапії.

Професор кафедри терапії та сімейної медицини Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук Лілія Степанівна Бабінець виступила з доповіддю «Синдром функціональної недостатності підшлункової залози: диференційна діагностика і можливості індивідуалізованої біорегуляційної корекції».

Згідно із сучасними уявленнями, хронічний панкреатит — це хронічне запальне пошкодження підшлункової залози з деструкцією екзокринної паренхіми, фіброзом і, на пізніх стадіях, деструкцією ендокринної паренхіми. У поліклінічній практиці лікарі часто спостерігають пацієнтів з ХП, у клінічній картині яких домінують ознаки зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, вторинного цукрового діабету (ЦД) та трофологічні розлади.

За останні 30 років у всіх країнах світу число хворих на ХП збільшилося вдвічі, первинна інвалідизація пацієнтів працездатного віку досягає 15 %, смертність — 20 %. У Європі спостерігається тенденція до «омолодження» ХП, а також збільшення захворюваності серед жінок до 30 %. Така ж невтішна ситуація в Україні, де кількість хворих з цієї патологією становить 1 млн.

Стрімко зростає і захворюваність на ЦД, яка з урахуванням латентного ЦД і прихованої інсулінорезистентності становить близько 5 млн. За прогнозами експертів ВООЗ, у світі число хворих, що страждають на ЦД, збільшиться до 300 млн осіб.

ХП є поліетіологічним захворюванням, яке часто поєднується з іншими патологіями, супутні патології стають причиною формування і поглиблення функціональної недостатності ПЗ, вегетативної дисфункції, ендотоксикозу, трофологічних порушень, дисбіозу товстої кишки, імунодефіциту, остеопорозу, що значно погіршує прогноз і клінічний перебіг.

До основних клінічних симптомів і синдромів ХП відносять:

- больовий синдром: виразкоподібний біль за типом лівобічної ниркової кольки, синдром правого підребер'я з жовтяницею, дисмоторний синдром у поєднанні з відчуттям тяжкості після прийому їжі, блювання, біль поширений, без чіткої локалізації;
- диспептичний синдром;
- синдром зовнішньосекреторної недостатності (проявляється мальдигестією, поліфекалією, ліентереєю, гіповітамінозом, анемією, порушенням статевої функції та гіпотонією);
- ентеропанкреатичний синдром (дисбактеріоз, вторинний ентерит);
- алергічний синдром (медикаментозна та характерна екзема, риносинусопатія);
- синдром ендокринних порушень (явища гіперінсулінізму з клінікою гіпоглікемічних станів або панкреатогенний ЦД).

Відомо, що панкреатичні ферменти виділяються для кожної порції хімусу. Загальне фізіологічне постпрандіальне надходження панкреатичних ферментів становить: ліпази — 360 000–720 000 ОД, амілази — 90 000 ОД, трипсину — 27 000–90 000 ОД. ПЗ може виділяти до 2 млн ОД ліпази на добу. Зазвичай пацієнти озвучують наступні скарги при порушенні травлення на тлі ХП: тяжкість у шлунку, дискомфорт після прийому їжі, метеоризм, здуття, порушення дефекації (часті позиви, рідкий кал). При тяжких формах недостатності ПЗ може спостерігатися втрата маси тіла, нудота, періодичне блювання, стеаторея, підвищена ламкість кісток, ураження серцево-судинної та нервової систем через недостатнє засвоєння вітамінів і мікроелементів.

Однак не лише ХП може призводити до функціональної недостатності роботи ПЗ. Серед панкреатичних причин виділяють: гострий панкреатит, автоімунний панкреатит, рак ПЗ, доброякісні новоутворення ПЗ, муковісцидоз, синдром Швахмана — Даймонда. До позапанкреатичних причин, що сприяють розвитку ендокринної та екзокринної недостатності ПЗ, відносять: ЦД, виразковий коліт, целіакію, синдром Шегрена, вікові зміни, куріння, оперативні втручання на шлунку і стравоході, терапію аналогами соматостатину, запальні захворювання слизових шлунка і дванадцятипалої кишки.

Клінічне виявлення ферментної недостатності встановлюється за наявності 2 із 3 наступних діагностичних ознак: симптоми мальдигестії/мальабсорбції, нутритивні маркери порушення всмоктування та засвоєння мікроелементів і вітамінів, рівень еластази-1, С13-тест або коефіцієнт абсорбції жиру у разі доступності.

Основні підходи до ведення пацієнтів із функціональною недостатністю ПЗ мають базуватися на вищезазначених клінічних критеріях. Це нормалізація харчування щодо вмісту основних нутрієнтів, білків, жирів і вуглеводів та проведення адекватної замісної терапії. Згідно з Наказом МОЗ України № 1204 від 04.07.2023 року «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Хронічний панкреатит», необхідно призначення препаратів ферментів при порушенні екзокринної функції ПЗ. При первинній недостатності ПЗ стартова доза ферментів на основний прийом їжі становить 40 000–50 000 ОД (не менше ніж 150 тис. ОД на добу) довічно; при вторинній — призначається 25 000–40 000 ОД (не менше ніж 100 тис. на добу) на час лікування основного захворювання.

Для лікування ХП також застосовують кілька груп препаратів, зокрема спазмолітики, холінолітики, інгібітори протонної помпи, блокатори H2-гістамінових рецепторів, антихелікобактерні препарати, гастро- і гепатопротектори, холеретики. Однак наявність низки побічних явищ та інших супутніх проблем зумовлює потребу в оптимізації стандартно-протокольної терапії. На практиці це успішно вирішується завдяки її інтеграції з біорегуляційним підходом.

Біорегуляційна терапія може використовуватися самостійно або ефективно доповнювати стандартне лікування функціональної недостатності ПЗ. Вона зменшує

вираженість запально-деструктивних порушень ПЗ, поліпшує зовнішньосекреторну функцію ПЗ, забезпечує саморегуляцію та відновлення організму, полегшує навантаження на нього. При цьому практично не має побічних ефектів, алергічних реакцій та вікових особливостей.

Комплексний біорегуляційний препарат Траумель С® — регулятор запалення і болю. Траумель С® чинить дію на всі фази та ознаки запалення, оптимізує запальний процес, нормалізує проникність судинної стінки, забезпечує протибольову, імунокоригуючу та регенеруючу дію. У ранній гострій фазі захворювання Траумель С® призначається по 1 ампулі (2,2 мл) тричі на день (в/м, п/ш, в/ш, в/в) або по 1 табл. сублінгвально до розсмоктування кожні 15 хв протягом перших 2 годин (допускається повтор на 2–3-й день) із переходом на стандартний прийом по 1 табл. тричі на день до одужання.

Біорегуляційний лімфодренажний препарат Лімфоміозот Н® посилює лімфовідтік, зменшує набряк, активізує дренаж міжклітинного простору, створює умови для більш швидкого завершення запалення, поліпшення метаболічних процесів, бар'єрних функцій лімфатичних вузлів та функції щитоподібної залози, знижує загальну інтоксикацію організму. Він призначається по 15–20 крапель 3 рази на день перед їжею, при загостренні процесу — внутрішньом'язово по 1,1 мл 1–3 рази на тиждень.

Для комплексного відновлення підшлункової залози рекомендовано призначення біорегуляційного препарату Момордика композитум®, який має протизапальну, спазмолітичну, антиексудативну, репаративну дію, відновлює екзокринну функцію ПЗ, чинить регуляторну дію при порушеннях функціонального стану ПЗ. Є відомості про те, що витяжка з рослини момордика сприяє зниженню цукру у крові. Цю ефективність забезпечує субстанція Р, яка має структуру, споріднену з інсуліном.

Для ліквідації стресу і вегетативної дисфункції доцільно використовувати Ньюрексан®. Впливаючи на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь, Ньюрексан® зменшує емоційну реакцію мозку на негативні стимули, послаблює стрес-індуковану спектральну потужність мозку, знижує рівень біомаркерів стресу — кортизолу в слині та адреналіну в плазмі крові, пригнічує активність ділянки лівого мигдалеподібного тіла у відповідь на негативні емоційні стимули.

При функціональній недостатності ПЗ, що виникла внаслідок запальних процесів у кишечнику, призначають базисну регуляційно-дренажну терапію препаратом Нукс воміка-Гомакорд®. Препарат відновлює баланс вагусної регуляції ШКТ, баланс всмоктування/виділення (дезінтоксикація), корегує наслідки активної фармакотерапії при хронічному перебігу, чинить спазмолітичну, протизапальну і жовчогінну дію. При функціональній недостатності ПЗ та хронічному гастриті рекомендований до застосування препарат Гастрікумель®, що має органотропну дію.

Функціональна недостатність ПЗ спостерігається і при порушенні відтоку жовчі та панкреатичного соку при жовчнокам'яній хворобі, холециститі, холангіті,

гепатиті, жировому гепатозі. При цьому доцільним є використання біорегуляційного препарату Хепель[®], який нормалізує моторику жовчовивідних шляхів, поліпшує реологічні властивості жовчі, сприяє оптимізації та завершенню запального процесу, активує детоксикаційні функції печінки, чинить гепатопротекторну дію.

Дисфункція сфінктера Одді на тлі постхолецистектомічного синдрому, його рубцеві стриктури, стенозуючий папіліт, біліарний цироз, біліарний панкреатит також викликають функціональну недостатність ПЗ. Для їх лікування необхідним є прийом Гепар комп. Хеель, який чинить органотропну коригуючу дію на всі функції печінки: нормалізує її дезінтоксикаційну та метаболічну функцію, впливає на жировий, білковий, вуглеводний обмін та активує лізосомальні ферменти.

При синдромі дисбіозу кишечника і функціональній недостатності ПЗ показано використання біорегуляційного препарату Мукоза композитум[®], який відновлює структури і функції слизових оболонок органів ШКТ. Мукоза композитум[®] завершує запалення слизових ШКТ, відновлює їх структуру, нормалізує всмоктування, травлення, імунну функцію, а також сприяє нормалізації мікрофлори кишечника. До складу препарату Мукоза композитум[®] входить витяжка з ПЗ, що додатково поліпшує прогноз лікування при поєднаних захворюваннях шлунково-кишкового тракту. Розчин застосовують внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньошкірно, у разі необхідності — внутрішньовенно 1–3 рази на тиждень залежно від стану пацієнта.

При функціональній недостатності ПЗ на тлі цукрового діабету або метаболічного синдрому виникає енергодефіцит, який клінічно проявляється низькою толерантністю хворих до фізичних навантажень, слабкістю в різних групах м'язів, головним болем, нападами нудоти, втратою свідомості. Для нормалізації енергетичного потенціалу клітин призначається Коензим композитум[®], який відновлює і регулює діяльність заблокованих внутрішньоклітинних ферментних систем на рівні циклу лимонної кислоти і неспецифічних катализаторів, активує тканинне дихання і окиснювально-відновні процеси в організмі, має метаболічну, дезінтоксикаційну, антиоксидантну дію, регулює вітамінний та мінеральний обмін, усуває гіпоксію клітин та ацидоз тканин.

Відновлення енергетичного потенціалу клітин також можливо при використанні біорегуляційного препарату Убіхінон композитум[®]. Це відновлення здійснюється за рахунок розблокування ферментних систем на рівні

дихального ланцюга мітохондрій. Убіхінон композитум[®] усуває гіпоксію клітин, сприяє олузненню рН матриксу (тканини), підвищує функціональну активність дезінтоксикаційних ферментних систем, підтримує антиокиснювальну систему.

У дослідженні S.V. Girin et al. (2015), проведеному *in vitro* на первинних лімфоцитах людини, було показано, що препарати Коензим композитум[®] та Убіхінон композитум[®] вдвічі посилюють активацію сукцинатдегідрогенези — ключового ферменту циклу Кребса. Також доведена їх ефективність у нормалізації обміну при гострих вірусних інфекціях, кору, грипі, інтоксикаційному синдромі, хронічних вірусних та неінфекційних рецидивуючих запальних захворюваннях (вірусний гепатит, гломерулонефрит).

Крім того, на енергетичний потенціал клітини також може впливати біорегуляційний препарат Гліюксаль композитум[®], який активує ферменти клітинного дихання (забезпечує передачу H⁺), відновлює баланс прота антиоксидантних систем (синтез АТФ і активних форм кисню, запуск механізмів нейтралізації вільних радикалів), має виражений імунорегулюючий ефект, забезпечує виведення токсинів з клітин («вигорання» токсичної аміногрупи), ефективний захист ДНК від пошкоджень, інгібує неопластичні зміни в клітинах.

При легкому енергодефіциті препаратом № 1 є Коензим композитум[®], при середньому — Убіхінон композитум[®], потім — Коензим композитум[®], і далі повторно за схемою, при вираженому — Гліюксаль композитум[®], Убіхінон композитум[®], Коензим композитум[®] і далі повторно за цією схемою.

Перевагами біорегуляційної терапії в комплексному лікуванні функціональної недостатності ПЗ є зменшення вираженості запально-деструктивних змін ПЗ, поліпшення зовнішньосекреторної функції ПЗ, ефективне доповнення до терапії за протоколами, зменшення дозування й тривалості прийому препаратів з небажаними побічними ефектами, збільшення терміну ремісії, поліпшення якості життя і психосоматичного стану пацієнтів.

Усі біорегуляційні препарати легко поєднуються зі стандартами терапії, мають чіткий алгоритм складання схем лікування, комплексно діють на саморегуляцію та відновлення організму, полегшують фармавантаження на організм, запобігають поліпрагмазії, значно поліпшуючи ефективність терапії.

Підготувала Тетяна Чистик ■

Ткач С.М.¹, Харченко Н.В.², Дорофєєв А.Е.², Гуркало Ю.З.³, Рижий Л.М.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

³ Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Сучасні уявлення про хронічні гастрити та гастропатії: новий міжнародний консенсус RE.GA.IN.

Резюме. Останні десятиліття ознаменувалися кількома важливими віхами в галузі вивчення гастритів. Були отримані нові епідеміологічні звіти, особливо з країн з високою захворюваністю на рак шлунка, а інфекція *H.pylori* була визнана найважливішою причиною гастриту, завдяки чому її швидко включили до числа першорядних інфекційних онкогенних агентів. Були розроблені клінічні стратегії виявлення й ерадикації *H.pylori*-інфекції, встановлена раніше не підозрювана клініко-патологічна значимість шлункової мікробіоти, отриманий надзвичайний прогрес у технології езофагогастродуоденоскопії. У клінічну практику увійшло гістологічне визначення гастриту з точки зору стадії (тобто стратифікації ризику раку шлунка). Окрім Сіднейської та Х'юстонської класифікацій гастритів на особливу увагу заслуговують шість видань Маастрихтських консенсусів (1996–2022) і Кіотський глобальний консенсус, завдяки яким стали можливими широкі домовленості й значні наукові досягнення в найбільш суперечливих питаннях усього спектра гастритів, з особливим акцентом на *H.pylori*-гастрит, який у всьому світі становить понад 90 % усіх форм гастриту. Справжня світова ініціатива гастриту (Real-world Gastritis Initiative (RE.GA.IN.)) знаменує собою наступний крок у безперервних пошуках, щоб досягти кращого розуміння різних станів шлунка. Консенсус RE.GA.IN. завершився у Венеції в листопаді 2022 року після 8 місяців інтенсивних глобальних наукових міркувань. Сама місія RE.GA.IN. була зосереджена на критичному перегляді, оновленні, обміні й досягненні консенсусу щодо сучасних наукових знань про запальні ураження шлунка. Він включає вісім розділів відповідно до клініко-патологічних тем, кожен з яких складається з преамбули, що містить короткі твердження, і відповідних пояснювальних текстів. Для кожного твердження повідомляється рівень доказовості (оцінений відповідно до попередньо визначеної чотирирівневої шкали) та сила рекомендацій згідно із системою GRADE. У консенсусі розглянуто такі теми: 1) визначення і питання класифікації гастритів; 2) спектр гелікобактерного гастриту; 3) ключова діагностика гелікобактерного гастриту; 4) *H.pylori*-гастрит: клінічні результати; 5) автоімунний гастрит; 6) гастрити низької поширеності; 7) гастрит і шлункова мікробіота; 8) епідеміологія гастриту і супутніх передпухлинних і неопластичних уражень. Отже, були розглянуті найбільш суперечливі аспекти гастритів та об'єднані всеосяжні й різноманітні знання, щоб використовувати орієнтовані на пацієнта доказові дані для допомоги лікарям у їхній реальній клінічній практиці.

Ключові слова: хронічний гастрит; класифікація та діагностика; консенсус RE.GA.IN.

Вступ

У 1990 році в Сіднеї відбувся Всесвітній конгрес гастроентерологів, на якому було розглянуто клініко-патологічні проблеми, пов'язані із запальними ураженнями шлунка. Підсумковий звіт під назвою «Сіднейська система: нова класифікація гастриту» чітко оголосив про

мету забезпечити «гнучку матрицю правил, яка буде ре-агувати на мінливі вимоги» щодо адресованих тем [1]. Сіднейська пропозиція була переглянута в 1994 році на зустрічі в Х'юстоні, яка була зосереджена на гістологічному й топографічному профілі гастритів, унаслідок чого була створена «оновлена Сіднейська система» [2].

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

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

Для кореспонденції: Дорофєєв Андрій Едуардович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри терапії та геріатрії, 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 E. Dorofieiev, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy and Geriatrics, 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.

Останні десятиліття ознаменувалися кількома важливими віхами в галузі гастриту: нові епідеміологічні звіти, особливо з країн з високою захворюваністю на рак шлунка; визнання інфекції *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) найважливішою причиною гастриту та її швидке включення до числа першорядних інфекційних онкогенних агентів; розробка клінічних стратегій виявлення та ерадикації *H.pylori*-інфекції; встановлення раніше не підозрюваної клініко-патологічної значимості шлункової мікробіоти; надзвичайний прогрес у технології езофагогастродуоденоскопії; гістологічне визначення гастриту з точки зору «стадії» (тобто стратифікації ризику раку шлунка) [3–7].

Відповідно до основоположних ініціатив у Сідней та Х'юстоні подальші проекти стосувалися клініко-патологічного профілю гастриту або деяких його компонентів. Серед них слід відзначити міжнародну консенсусну зустріч щодо атрофії, шість видань Маастрихтських консенсусів (1996–2022) і Кіотський глобальний консенсус, які заслуговують на особливу увагу через їхній вплив на досягнення широких домовленостей і поширення наукових досягнень у найбільш суперечливих питаннях в усьому спектрі гастритів, з особливим акцентом на *H.pylori*-гастрит, який у всьому світі становить понад 90 % усіх форм гастриту [8, 9].

Справжня світова ініціатива гастриту (Real-world Gastritis Initiative (RE.GA.IN.)) знаменує наступний крок у безперервних пошуках, щоб досягти кращого розуміння різних станів шлунка. Консенсус RE.GA.IN. був прийнятий у Венеції в листопаді 2022 року після 8 місяців інтенсивних глобальних наукових міркувань. Сама місія RE.GA.IN. була зосереджена на критичному перегляді, оновленні, обміні й досягненні консенсусу щодо сучасних наукових знань про запальні ураження шлунка [10]. У прийнятті консенсусу брали участь науковці з Африки, Північної та Південної Америки, Азії, Австралії та Європи, які були відібрані на основі експертизи їх наукової роботи, рецензованих публікацій і внеску в попередні міжнародні настанови.

Консенсус включає вісім розділів клініко-патологічно однорідних тем. Кожен блок складається з преамбули, яка містить короткі твердження, і відповідних пояснювальних текстів. Для кожного твердження повідомляється рівень доказовості (оцінений відповідно до попередньо визначеної чотирирівневої шкали) та сила рекомендацій згідно із системою GRADE. Послідовність розділів консенсусу така: 1) визначення та питання класифікації в спектрі гастритів; 2) спектр гелікобактерного гастриту; 3) ключова діагностика гелікобактерного гастриту; 4) *H.pylori*-гастрит: клінічні результати; 5) автоімунний гастрит (АІГ); 6) гастрити низької поширеності; 7) гастрит і шлункова мікробіота; 8) епідеміологія гастриту і супутніх передпухлинних і неопластичних уражень.

Консенсус містить пояснювальний текст до кожного твердження і додатковий (без голосування) акцент на потенційному застосуванні штучного інтелекту (ШІ) у клінічному веденні хворих з гастритом. Остаточний документ було розповсюджено і схвалено всіма учасниками консенсусу.

Визначення та питання класифікації в спектрі гастритів

Гастрит визначає спектр станів, що характеризуються гістологічно підтвердженим запаленням слизової оболонки шлунка. У нормальній власній пластинці шлунка знаходяться мононуклеарні клітини (наприклад, лімфоцити, гістіоцити, плазматичні клітини) і невелика кількість еозинофілів, але не поліморфно-ядерних нейтрофілів (ПЯН). Це вимагає розрізнення між мононуклеарною популяцією «в межах норми» і запальними ураженнями низького ступеня (табл. 1).

Гастрит слід диференціювати від гастропатії, при якій виявляються аномалії слизової оболонки (наприклад, фовеолярна гіперплазія, гіперплазія слизової м'язової оболонки) з мінімальним запальним процесом або без нього (наприклад, реактивна гастропатія внаслідок дуоденогастрального рефлюксу, портальна гіпертензивна гастропатія та судинні ектазії антрального відділу шлунка). З практичної точки зору, однак, ці дві умови часто збігаються. У рутинній гістологічній оцінці «гастрит» визначає запальне захворювання від низького до високого ступеня.

На визначення гастриту вирішальним чином впливають анатомія, фізіологія та патофізіологія шлунка, який складається з двох анатомічно і функціонально різних відділів (оксинтична фундальна слизова тіла/дна шлунка проти секретуючої слизової антрального/пілоричного відділу). Ці дві ділянки можуть впливати на різні запальні стани, які генерують різні ознаки захворювань.

Етіологія, клінічний перебіг, ендоскопічні й гістологічні фенотипи конкретно визначають різні підтипи гастриту. Кіотська класифікація розподіляє гастрит відповідно до факторів, пов'язаних з навколишнім середовищем, і етіологічних агентів, пов'язаних з хазяїном. У клінічному перебігу розрізняють гострі (тобто самообмежувальні) та хронічні (тобто тривалі несамообмежувальні) запальні стани. Гастроскопія і гістологія визначають підтипи гастриту відповідно до їх макроскопічного чи мікроскопічного фенотипу. Цей неоднорідний спектр класифікації породив складні пропозиції, що часто перехреснуються щодо термінології гастриту. Пріоритет однозначної ідентифікації різних підтипів гастриту потребує деталізації визначень, які використовуються в наступних твердженнях.

Нижче коротко подані основні твердження щодо цієї клініко-патологічної проблеми, що сформульовані в новому консенсусі [10].

Твердження 2.1.1. *Клініко-патологічне визначення слизової оболонки шлунка в межах норми є клінічним пріоритетом. Родовий термін «гастрит» не рекомендується через ризик клінічного розвитку оманливих і необґрунтованих стратегій ведення хворих (якість доказів В; сила рекомендацій 1).*

Твердження 2.1.2. *Гострий гастрит клінічно ідентифікує широкий спектр короткочасних (зазвичай самообмежувальних) симптоматичних запальних змін слизової оболонки шлунка внаслідок нетрансмісивних або трансмісивних збудників (якість доказів В; сила рекомендацій 1) (табл. 2).*

Таблиця 1 — Фенотипи немалігнізованої патології в слизовій шлунка: дефініції

Дефініція	Секретуюча слизова антрального відділу	Слизова оболонка фундального типу тіла/дна	Етіопатогенетичні моделі
Слизова в межах норми	Секретуючі залози, включно з гастрин-секретуючими клітинами, унікальні для цієї анатомічної ділянки. Від трьох до п'яти залоз мають спільний екскреторний проток, що відкривається в ямки (співвідношення ямки та залози 50 : 50). Залози досягають м'язового шару (мм). Мізерна власна пластинка (міжзалозиста строма містить лише розсіяні лімфоцити)	Прості трубчасті залози з коротким фовеолярним сегментом (співвідношення ямки та залози 25 : 75). Головні й парієтальні клітини в трубчастих залозах співіснують, до їх складу також входять ECL-клітини. Міжзалозиста власна пластинка мінімальна і містить рідкісні резидентні лімфоцити	Коментар: гістологічний діагноз — слизова оболонка шлунка в межах норми. Клініко-патологічний пріоритет для запобігання необґрунтованій/невідповідній клінічній стратегії ведення хворих
Незапальні слизові аномалії (тобто гастропатії)	Складні трубчасті залози показують звивисте фовеолярне розширення, підвищену мітотичну активність і знижену здатність до секреції. Власна пластинка набрякла, з відсутністю інфільтрації лейкоцитами. Також може бути гіперпластичною (мм)	При тривалій терапії ІПП парієтальні клітини показують збільшення розміру ECL-клітин, пов'язане з проліферацією. Популяція лейкоцитів у власній пластинці не збільшується	Модель: антральна «реактивна гастропатія» в результаті дії хімічного агента (наприклад, дуоденогастральний рефлюкс; застосування НПЗП; лантану). Модель: гіпертрофія парієтальних клітин/гіперплазія внаслідок тривалої терапії ІПП
Неатрофічні гастрити	Фенотипово нормальні секретуючі залози. Власна пластинка: запальний лімфоцитарний інфільтрат, плазматичні клітини й нейтрофільні гранулоцити (інтраепітеліальні й інтралюмінальні), що свідчать про активність	Фенотипово нормальні залози фундального типу. Власна пластинка: запальний лімфоцитарний інфільтрат, плазматичні клітини й нейтрофільні гранулоцити (інтраепітеліальні й інтралюмінальні), що свідчать про активність	Модель: хронічний активний <i>H.pylori</i> -гастрит без ураження залоз. Модель: <i>H.pylori</i> -негативний гастрит після ерадикації <i>H.pylori</i> ; активність, коли <i>H.pylori</i> присутня, є незначною. Модель: <i>H.pylori</i> -негативний гастрит, обмежений фундальною слизовою оболонкою (неатрофічний АІГ)
Атрофія слизової із запаленням (синонім атрофічного гастриту)*	Втрата секретуючих залоз, що співіснує із запаленням. Втрата залоз замінюється фіброзом (тобто неметапластичною атрофією) і вогнищами метаплазії кишкового типу (мультифокальна КМ). Власна пластинка розширена внаслідок запалення (лімфоцити, плазматичні клітини та нейтрофіли) з внутрішньозалозистим інфільтратом. Наявність ПЯН свідчить про активність	Втрата залоз фундального типу, що співіснує із запаленням. Втрата залоз замінюється фіброзом (тобто неметапластичною атрофією) і вогнищами метаплазії кишкового типу (мультифокальна КМ). Власна пластинка розширена внаслідок запалення (лімфоцити, плазматичні клітини та нейтрофіли) з внутрішньозалозистим інфільтратом. Наявність ПЯН свідчить про активність	Модель: хронічний активний <i>H.pylori</i> -гастрит з втратою залоз. Модель: АІГ (без попередньої/поточної інфекції <i>H.pylori</i>) з втратою фундальних залоз. Слизова антрального відділу в межах норми або демонструє «реактивну гастропатію»
Атрофія слизової без запалення	Втрата залоз, що замінюється фіброзом (тобто неметапластичний атрофічний) або вогнищами метапластичних залоз кишкового типу (мультифокальна КМ). У власній пластинці тільки розсіяні резидентні лімфоцити	Втрата залоз, що замінюється фіброзом (тобто неметапластичний атрофічний) або вогнищами метапластичних залоз кишкового типу (мультифокальна КМ; пПМ). У власній пластинці тільки розсіяні резидентні лімфоцити	Модель: залишкова атрофія шлунка після успішної ерадикації <i>H.pylori</i>
	Панатрофічна слизова оболонка шлунка з широким ураженням усіх відділів шлунка (відкрита атрофія ІІІ типу за Кімурою та Такемото; OLGA/OLGA ІМ стадія ІV). Зазвичай співіснують різні фенотипи атрофії («рубці») слизової оболонки, КМ, пПМ). Відсутність запального інфільтрату		

Примітки: * — у клінічній практиці визначення «атрофічний гастрит» також охоплює передраковий стан, незалежно від супутнього запалення; КМ — кишкова метаплазія; пПМ — псевдопілорична метаплазія; НПЗП — нестероїдні протизапальні засоби; ІПП — інгібітори протонної помпи; ECL — enteroхромафінні клітини.

Таблиця 2 — Етіологія гастритів (за Sugano et al., у модифікації) [9]

Головна етіологічна категорія		Етіопатогенез	
Пов'язана з факторами зовнішнього середовища	Комунікативна (тобто трансмісивна) етіологія	Паразитарна	<i>Anisakiasis</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>
		Фунгальна	<i>Candida</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Rhizopusarrhizus (mucormycosis)</i>
		Бактеріальна	<i>Actinomyces</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Helicobacter pylori</i> (атрофічний) Не- <i>H.pylori Helicobacter</i> spp. (атрофічний?) <i>Mycobacterium avium tuberculosis</i> , atypical <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Treponema pallidum</i>
		Вірусна	<i>Coronaviridae</i> (включно із SARS-CoV-2) <i>Picornaviridae</i> (включно з різними штамми <i>Enterovirus</i>) <i>Herpes viridae</i> (включно з <i>cytomegalovirus</i> , <i>Epstein-Barr virus</i> (natural killer cell gastroenteropathy))
	Некомунікативна (тобто нетрансмісивна) етіологія	Хімічна	Доксициклін, НПЗП, препарати заліза, каєксалат, карбонат лантану, таксол (палітаксел)
		Фізична	Опромінювання
Пов'язана з хазяїном	Неінфекційна (імуноопосередкована) етіологія		— Автоімунний (атрофічний) — Специфічні фенотипи гастриту (лімфоцитарний, еозинофільний, колагеновий) з імуноопосередкованим механізмом (так звані спеціальні форми) — Імуноопосередковані системні захворювання слизової оболонки шлунка (IgG4-супутні захворювання, системний червоний вовчак, саркоїдоз, системна склеродермія, синдром Шегрена, хвороба Крона, виразковий коліт) (атрофічний?) — Алергічний — Хвороба «трансплантат проти хазяїна»

Твердження 2.1.3. Хронічний гастрит клінічно визначається як довготривале запалення слизової оболонки шлунка (якість доказів В; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.1.4. Передпухлинний стан визначається як такий, що викликає підвищений ризик розвитку неоплазії. Гастрит є передпухлинним станом з різними рівнями ризику залежно від таких факторів, як етіологія і стадія (якість доказів А; сила рекомендацій 1).

Спектр *H.pylori*-гастриту

Інфекція *H.pylori* вражає понад половину населення світу і призводить до тривалого, несамообмежувального запалення слизової оболонки шлунка. На індивідуальному рівні пацієнта *H.pylori*-позитивний статус повинен активувати стратегії ерадикації. На популяційному рівні успішна ерадикація призводить до драматичного зниження ризику раку шлунка, пов'язаного з *H.pylori*. Статус *H.pylori* можна оцінити за допомогою неінвазивного й інвазивного тестування. Серед неінвазивних тестів ¹³С-сечовинний дихальний тест і тест на фекальний антиген діагностують поточну інфекцію, тоді як позитивна серологія не розрізняє поточну і попередню інфекцію. ДНК, отримана з інфікованих біоптатів і (зовсім недавно) шлункового соку, також дозволяє проводити молекулярне тестування стійкості до антибіотиків. Корисною для моніторингу тяжкості атрофіч-

ного ураження слизової оболонки є «функціональна шлункова серологія» (тобто визначення пепсиногену I і II і гастрину-17).

Гастроскопія з високою роздільною здатністю надійно оцінює і топографію, і поширеність кишкової метаплазії (КМ) слизової оболонки шлунка, а також наявність вогнищевих уражень для взяття зразків для гістологічного дослідження. Протоколи біопсії шлунка завжди вимагають отримання топографічно визначених зразків тканини, репрезентативних для оксидентичної слизової (тобто слизової тіла/дна) або слизової антрального/пілоричного відділу. Визначення стадії гастриту за класифікаціями OLGA/OLGIM надійно корелює з *H.pylori* та ризиком раку, пов'язаним з атрофією або КМ неповного типу.

Твердження 2.2.1. У всьому світі *H.pylori* все ще є основною відомою причиною хронічного гастриту; його поширеність знижується в багатьох частинах світу, особливо серед молодих популяцій. Внесок інших факторів епідеміології хронічного гастриту за відсутності *H.pylori* або після її ерадикації ще належить визначити (якість доказів А; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.2.2. *H.pylori*-гастрит — це хронічне активне запалення слизової оболонки шлунка, яке, якщо його не усунути, може зберігатися нескінченно довго. Він представлений різними фенотипами залежно від свого

топографічного розподілу та інтенсивності запалення й атрофії. З часом можуть виникнути як доброякісні, так і злоякісні ускладнення, пов'язані з фенотипом гастриту (якість доказів В; сила рекомендацій 1).

Ключові діагностичні стратегії при *H.pylori*-гастриті

Унікальні властивості *H.pylori* дозволяють діагностувати інфекцію кількома способами, використовуючи різноманітні методи, засновані на будь-якому методі прямої візуалізації в гістології та культурі або метаболічних шляхах (¹³С-сечовинний дихальний тест) та імунних (фекальний антигенний тест) або імунореактивних параметрах (сироваткові антитіла) бактерії.

Гастроскопія, хоча сама по собі недостатня для діагностики *H.pylori*, незамінна для оцінки слизової оболонки шлунка і правильного відбору зразків біопсії. Кожна з цих діагностичних процедур має своє місце в клінічному веденні хворих. Неінвазивні тести, такі як ¹³С-сечовинний дихальний тест (¹³С-СДТ) і фекальний антигенний тест (ФАТ), визначають поточний статус *H.pylori* і прямо ведуть до ерадикаційної терапії. І навпаки, серологічне виявлення антитіл до *H.pylori* не може розрізнити поточну інфекцію і ту, що минула, тому потребує підтвердження (за допомогою ¹³С-СДТ або трохи менш точного ФАТ).

Комплексна оцінка гастриту вимагає гістологічного дослідження з прямою візуалізацією *H.pylori* та доповнюється шляхом визначення ступеня запалення (низького проти високого ступеня) і тяжкості атрофії (стадія). За наявності тривожних симптомів стратегії лікування *H.pylori* на основі гастроскопії в поєднанні з гістологією рекомендуються всім пацієнтам віком 50 років і старше. Оскільки гістологія вимагає ендоскопії для взяття біопсійних проб, також можна розглянути отримання додаткових біопсій для звичайних культур або тесту на молекулярну стійкість до антибіотиків, що виконується на свіжих або фіксованих у формаліні зразках біопсії. Крім того, слід відібрати зразки будь-яких аномальних ділянок.

Твердження 2.3.1. Для діагностики і стадіювання гастриту повинні бути отримані не менше від двох біопсій з антрального відділу і двох біопсій з тіла (якість доказів В; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.3.2. Діагностика атрофічного гастриту повинна включати дані гастроскопії, гістології та серології (якість доказів В; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.3.3. Високоякісна гастроскопія з біопсією шлунка настійно рекомендується для точної діагностики гастриту і його тяжкості, поширення, типу й етіології (якість доказів В; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.3.4. І неметапласичну атрофію, і КМ визначають ендоскопічно й оцінюють у відсотках ураженої слизової шлунка, що повинно бути включено в ендоскопічний звіт. На сьогодні такі системи, як EGGIM, Куото і Kitura-Taketoto, мають деякі обмеження (наприклад, при АІГ), але добре корелюють з гістологічною оцінкою та ризиком раку шлунка (якість доказів В; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.3.5. Є докази того, що поширеність КМ корелює з часткою неповної КМ. Тому підтипування КМ

можна використовувати для інтеграції оцінки ризику раку за оцінкою OLGA/OLGIM (якість доказів В; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.3.6. Класифікація за системами OLGA та OLGIM корисна для прогнозування ризику як кишкового, так і дифузного типу раку шлунка (якість доказів В; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.3.7. Для оцінки ризику розвитку раку шлунка рекомендована ендоскопія з повним оглядом слизової і гістологічним топографічним аналізом біоптатів за системою OLGA і/або OLGIM (якість доказів В; сила рекомендацій 1).

Клініко-патологічні наслідки *H.pylori*-гастритів

H.pylori-гастрит є специфічним інфекційним захворюванням. Успішна ерадикація бактерії призводить до розрешення активного (ПЯН) компонента гастриту; мононуклеарний запальний компонент (лімфоцити, гістіоцити й плазматичні клітини) зменшується повільніше. Повне одужання при обширній атрофії, що вже розвинулась (тобто гастрит високої стадії), малоімовірно. Взаємодія різних генотипів *H.pylori* з хазяїном, генетичні, навколишні фактори та спосіб життя призводять до різних фенотипів гастриту. Залежно від цих змінних *H.pylori*-гастрит може мати різні наслідки й ускладнення. Більшість клінічних ознак і симптомів, пов'язаних з *H.pylori*-гастритом, потенційно оборотні, якщо інфекція є викуваною.

Твердження 2.4.1. *H.pylori*-гастрит може прогресувати від неатрофічного до атрофічного гастриту і прогресувати до раку шлунка. Тяжкість і поширеність хронічного атрофічного гастриту корелюють з ризиком розвитку раку шлунка (якість доказів А; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.4.2. Неатрофічний гастрит є потенційно оборотним запальним станом з мінімальним ризиком раку шлунка. Діагноз повинен включати вірогідну або підозрювану етіологію, яка може визначати ведення хворих і стратегії запобігання атрофії (якість доказів В; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.4.3. Є серологічні, ендоскопічні й гістологічні дані, що у відповідь на усунення етіологічного збудника може відбутися регрес атрофічних уражень. Для визначення найбільш надійного методу оцінки та, можливо, кількісної оцінки наявності та ступеня регресу потрібні подальші дослідження (якість доказів А; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.4.4. Ерадикація *H.pylori* зупиняє прогресування ураження слизової оболонки і сприяє поліпшенню структури і функції шлунка (якість доказів А; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.4.5. Фактори, пов'язані з прискореним прогресуванням гастриту, включають штамп *H.pylori*, що викликає інфекцію, певну генетичну схильність хазяїна, наявність родичів першого ступеня з історією раку шлунка, нездоровий спосіб життя і соціальні звички (якість доказів А; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.4.6. Рекомендується, щоб суб'єкти з високим ендоскопічним ризиком або стадіями III–IV за OLGA/OLGIM і/або розширеною неповною КМ проходили

ендоскопічне/гістологічне спостереження з 3-річним інтервалом або відповідно до місцевих рекомендацій (якість доказів В; сила рекомендацій 1).

Автоімунний гастрит

Вплив імунних розладів у всьому світі зростає паралельно зі зниженням захворюваності на інфекційні хвороби. Гігієнічна гіпотеза постулює зв'язок між цими двома одночасними епідеміологічними тенденціями. Розширення знань про складну взаємодію навколишнього середовища й етіопатогенетичного механізму, пов'язаного з хазяїном, збільшення розуміння мікробіоти та докази взаємодії генів із середовищем свідчать про нові цікаві патогенетичні припущення.

АІГ розглядається як прототип шлункових запальних станів, пов'язаних з хазяїном. Оксинтно-парієтальний автоантиген обмежує імунноопосередковані запальні ураження оксинтичної слизової в тілі/дні шлунка. Отже, патогенетичні механізми АІГ щадять слизову оболонку. Етіологія первинного АІГ досі невідома. Коли запальні й атрофічні ураження в антральному відділі співіснують з АІГ, вони є наслідком супутніх захворювань, зокрема попередньої або поточної інфекції *H.pylori*. Також було висловлено припущення, що антигенна мімікрія між автоантигенами бактерій і парієтальних клітин може етіологічно пов'язувати АІГ з попередньою або поточною інфекцією *H.pylori* (так званий вторинний АІГ).

Початкове імунноопосередковане запалення оксинтичної слизової оболонки (тобто неатрофічний АІГ) зазвичай прогресує до атрофії слизової оболонки, що характеризується топографічним фенотипом і дає специфічні серологічні реакції. Атрофія оксинтичної слизової призводить до прогресуючого зниження секреції кислоти, що запускає гіперпластичну модуляцію ECL-клітин і може перерости в нейроендокринну пухлину типу 1. Значно підвищений ризик нейроендокринної неоплазії підтверджує необхідність спостереження за пацієнтами з атрофічним АІГ.

Твердження 2.5.1. АІГ — це імунноопосередковане захворювання, яке не самообмежується й націлене на парієтальні клітини. Запалення і атрофія обмежені оксинтичною слизовою тіла/дна шлунка, а на пізніх стадіях функціональним результатом є зниження або повна відсутність секреції кислоти (якість доказів А; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.5.2. Поширеність АІГ є змінною та ймовірно зростає, особливо в західних популяціях. Ця тенденція має бути підтвердженою подальшими добре спланованими популяційними дослідженнями, що виключають поточну або попередню супутню патологію *H.pylori*. Точно оцінити тягар АІГ важко внаслідок методичних питань (якість доказів С; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.5.3. Автоімунний атрофічний гастрит можна діагностувати з високим ступенем впевненості на основі ендоскопічного, гістопатологічного й серологічного досліджень (якість доказів А; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.5.4. У деяких підгрупах пацієнтів припускають, що *H.pylori* може запустити автоімунний процес, що призводить до атрофії оксинтичної слизової оболонки (якість доказів А; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.5.5. Діагноз АІГ встановлюється за допомогою гастроскопії з окремо взятими біоптатами з антрального відділу і тіла шлунка, які демонструють типові гістологічні зміни. Найбільш чутливим тестом сироватки на АІГ є виявлення антитіл проти парієтальних клітин (якість доказів А; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.5.6. Вимірювання рівнів пепсиногену I і співвідношення пепсиногену I/II і гастрину-17 у сироватці крові є найточнішими серологічними тестами для скринінгу прогресуючої атрофічної стадії АІГ (якість доказів В; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.5.7. Слід розглянути можливість ендоскопічного спостереження за пацієнтами з АІГ. На основі обмежених даних інтервал може становити 3–5 років (якість доказів В; сила рекомендацій 1).

Гастрити низької поширеності

Переважаючий вплив інфекції *H.pylori* звів до мінімуму епідеміологічну значимість не-*H.pylori*-гастритів. Київська міжнародна класифікація детально описала агенти, потенційно залучені до запальних захворювань шлунка. Ці запальні ураження шлунка відрізняються від *H.pylori*-гастриту через потенційне залучення шлунка до системних захворювань, діагностичні й терапевтичні критерії яких відповідають критеріям причинного системного захворювання.

Серед етіопатогенних збудників запалення Міжнародне агентство ВООЗ відділяє заразні (переважно екологічні, зокрема інфекційні) від неінфекційних (переважно імунomodуючі, пов'язані з хазяїном) агентів (табл. 2). Епідеміологічний вплив кількох з них важко встановити, і вони змінюються залежно від їх різноманітного визначення, етнічних відмінностей і соціально-економічних контекстів. Більше того, клінічна практика показує, що запальні ураження шлунка без будь-яких виявлених етіологічних агентів є поширеними. Детальний опис специфічних фенотипів гастритів низької поширеності виходить за рамки цього консенсусу, хоча для деяких з них діагностичні критерії до сьогодні ще не визначені. Наприклад, на момент прийняття консенсусу не було досягнуто єдиної думки щодо топографічного розподілу і кількості еозинофілів або лімфоцитів, необхідної для встановлення діагнозу еозинофільного або лімфоцитарного гастриту.

Ще одна клінічна проблема стосується семантики тимчасового визначення цих захворювань, що, як правило, класифікуються як гострі та хронічні гастрити. Більшість із цих станів є самообмежувальними і можуть повністю вщухати як унаслідок лікування, так і самостійно. В інших випадках запальні ураження шлунка зберігаються і можуть залучати інші органи. Їх невізначений етіопатогенетичний профіль перешкоджає специфічній етіологічній терапії. Однак через низьку поширеність і мінімальний ризик прогресування до раку шлунка клінічне значення цих станів залишається низьким. Помітним винятком є вірус Епштейна — Барр (EBV), який бере участь у певному підтипі раку шлунка з унікальними геномними абераціями та значними клініко-патологічними особливостями.

Твердження 2.6.1. Існує кілька встановлених, а також підозрюваних факторів ризику *H.pylori*-негативного гастриту (якість доказів С; сила рекомендацій 2).

Твердження 2.6.2. Хронічний (тривалий) гастрит специфічної етіології зустрічається рідко і зазвичай є фенотиповим проявом стану, що стосується інших відділів шлунково-кишкового тракту. Етіологія може бути зумовлена інфекційною або неінфекційною патологією і відрізняється від гастриту, пов'язаного із системним захворюванням (якість доказів В; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.6.3. Ліки можуть викликати або гострі самообмежувальні, або довготривалі ураження. Ідентифікація етіологічних збудників насамперед базується на часовому зв'язку з прийомом ліків і в деяких випадках підтверджується гістологічними даними (якість доказів С; сила рекомендацій 2).

Твердження 2.6.4. Для симптоматичного лікування *H.pylori*-негативних гастритів або гастропатій, індукованих прийомом ліків, зокрема НПЗП-гастропатій, рекомендується застосовувати гастропротектори (ППП, препарати вісмуту або ребаміпід) або деякі фітопрепарати (якість доказів С; сила рекомендацій 2).

Одним з ефективних препаратів для лікування НПЗП-гастропатій є ребаміпід (Мукоген) — синтетичний препарат, що належить до групи гастропротекторів, а механізм його дії полягає в стимуляції вироблення простагландинів у слизовій оболонці шлунка. Ребаміпід зменшує вироблення прозапальних цитокінів і хемокінів, пригнічує активацію нейтрофілів, зменшує вироблення вільних радикалів, а також має здатність інгібувати кишкову метаплазію клітин слизової оболонки шлунка, наслідком чого є гальмування канцерогенезу в шлунку. Ребаміпід (Мукоген) також посилює неоангіогенез і покращує мікроциркуляцію в слизовій оболонці шлунка, що сприяє швидшому загоєнню ерозивних ушкоджень слизової оболонки шлунка. Перевагою ребаміпід (Мукогену) є також те, що він, на відміну від ППП, не знижує шлункову кислотність, не провокує виникнення синдрому надзвичайного бактеріального росту в тонкій кишці та є ефективним препаратом для профілактики й лікування НПЗП-гастропатій у поєднанні з НПЗП-ентеропатіями.

Твердження 2.6.5. Деякі системні порушення, у тому числі імуноопосередковані захворювання, можуть бути пов'язані з ураженням слизової оболонки шлунка (якість доказів С; сила рекомендацій 2).

Твердження 2.6.6. Більшість лімфоепітеліомоподібних карцином шлунка причинно пов'язані з інфекцією EBV, тоді як невелика група аденокарцином характеризується клональним ростом EBV-інфікованих епітеліальних клітин. Немає надійних доказів наявності EBV при передракових ураженнях шлунка (якість доказів С; сила рекомендацій 1).

Гастрити та шлункова мікробіота

Мікробіота здорового шлунка переважно складається з транзитних мікроорганізмів, що походять із ротової порожнини та транспортуються в тонку кишку разом із шлунковими рідинами. На сьогодні немає достатніх доказів того, що бактерії, окрім *H.pylori*, спричиняють

гастрит (тобто *H.pylori*-негативний гастрит). Однак є кілька спостережних досліджень, які припускають цю можливість у невеликій групі пацієнтів. Це може підтверджувати гіпотезу про те, що в нормі в таких умовах мікроорганізми обмежені шаром слизу без постійної колонізації слизової оболонки. На сьогодні невідомо, чи є певні види не-*H.pylori* мікробіоти шлунка, що можуть бути етіологічно залученими до запалення слизової оболонки шлунка (тобто *H.pylori*-негативний гастрит).

При інфекції *H.pylori* мікробне α -різноманіття значно зменшується з факультативним зниженням поширеності деяких видів. У суб'єктів після ерадикації *H.pylori* шлункова мікробіота ремодельюється і відрізняється залежно від фенотипу постерадикаційного гастриту (неатрофічний або атрофічний гастрит), а також корелює з підвищеною кислотністю шлунка. При атрофічному гастриті мікробний профіль має значний канцерогенний потенціал.

Твердження 2.7.1. Інфекція *H.pylori* впливає на склад мікробіоти шлунка (якість доказів А; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.7.2. Шлункова мікробіота може відігравати патогенетичну роль при гастритах, особливо коли розвивається атрофія слизової шлунка та ахлоргідрія (якість доказів А; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.7.3. Шлункова мікробіота може впливати на різні стадії шлункового канцерогенезу, ініційованого інфекцією *H.pylori*. Далі необхідні дослідження для виявлення канцерогенних шляхів, зумовлених мікробіотою (якість доказів В; сила рекомендацій 1).

Епідеміологія гастриту та пов'язаних з ним пренеопластичних і неопластичних уражень

Епідеміологія гастриту розрізняється залежно від географічного регіону і тісно пов'язана з регіональною поширеністю *H.pylori*. За кількома помітними винятками, захворюваність на атрофічні гастрити високої стадії, асоційовані з гастритом передракові ураження та рак шлунка є значною в районах зі значною поширеністю інфекції *H.pylori*. *H.pylori*-гастрит і пов'язані з ним ураження є первинною проблемою охорони здоров'я, яка стосується більше ніж половини населення світу. Епідеміологічний вплив *H.pylori*-негативного гастриту є набагато менш значущим. Варіабельність діагностичних критеріїв, прийнятих для шлункового автоімунітету, призводить до суперечливої інформації щодо поширеності автоімунних гастритів. Крім того, доступні дані щодо передракових і неопластичних ризиків у пацієнтів з АІГ суперечливі. Останні докази підтверджують гіпотезу про те, що поточна або попередня інфекція *H.pylori* є основним кофактором підвищення ризику раку шлунка серед пацієнтів з АІГ. Епідеміологічну актуальність гастриту (як атрофічного, так і неатрофічного) при вірусній інфекції, особливо внаслідок EBV, ще належить визначити.

Твердження 2.8.1. Існують значні географічні відмінності в захворюваності та смертності від раку шлунка в усьому світі, приблизно 75 % нових випадків припадає на Азію (якість доказів А; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.8.2. Незважаючи на зниження захворюваності в усьому світі, передбачається, що тягар раку шлунка зростатиме і залишатиметься серйозною проблемою для громадської охорони здоров'я в глобальному масштабі. Зокрема, захворюваність на рак шлунка зростає серед деяких молодих популяцій, особливо на заході (якість доказів А; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.8.3. Поширеність передпухлинних захворювань та уражень шлунка різняться в різних популяціях і зазвичай корелює із захворюваністю на рак шлунка, поширеністю інфекції *H.pylori*, родинним раком шлунка в анамнезі, факторами навколишнього середовища (наприклад, куріння та дієта) і факторами ризику, пов'язаними з хазяїном (якість доказів А; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.8.4. Поширеність *H.pylori* знижується у багатьох частинах світу, особливо в молодих популяціях. Внесок інших факторів в епідеміологію хронічного гастриту за відсутності *H.pylori* або після його ерадикації ще належить визначити (якість доказів А; сила рекомендацій 1).

Твердження 2.8.5. Ризик прогресування передракових уражень шлунка відрізняється залежно від наявності активної інфекції *H.pylori*, топографічного обсягу і тяжкості уражень, типу КМ, а також різних факторів хазяїна і навколишнього середовища (якість доказів А; сила рекомендацій 1).

Штучний інтелект у веденні хворих з гастритом

Суперкомп'ютери останнього покоління в поєднанні зі складним програмним забезпеченням втілюють мрію «машини, здатної сприймати, розпізнавати та визначати своє оточення поза будь-якого навчання або контролю людини». Штучний інтелект (ШІ) обіцяє революційні зміни практично у всіх сферах людської діяльності, у тому числі в медицині, зокрема в клінічній гастроентерології. Глибоке структуроване навчання може вирішити це завдання шляхом використання в режимі реального часу величезних обсягів інформації, що включає епідеміологічні дані високої роздільної здатності, пов'язані з хазяїном, та екологічні фактори ризику, клінічні ознаки й симптоми, а також прогностичні чи прогностичні значення, що походять від багатьох біомаркерів. Очікувані результати включають надлюдське поліпшення в розпізнаванні хвороб, збалансовані терапевтичні рішення з урахуванням принципу «економія/вигода» і надійне прогнозування результатів захворювання.

У клінічній гастроентерології було досліджено ефективність ШІ при запальних, передракових і пухлинних захворюваннях. Звертаючись до діагностики атрофічного гастриту за допомогою ШІ, Zhang et al. побудували модель нейронної мережі з точністю 94,2 %, чутливістю 94,5 % і специфічністю 94,0 %, що значно перевершила показники експертів-ендоскопістів [11]. Метааналіз продуктивності ШІ у діагностиці як інфекції *H.pylori*, так і передракових уражень шлунка продемонстрував сукупну точність 79,6 % (95% ДІ 66,7–90,0 %) і 90,3 % (95% ДІ 84,3–94,9 %) відповідно [12]. На основі цих результатів автори дійшли висновку, що їх система ШІ може бути

цінним допоміжним діагностичним ресурсом, а ефективна інтеграція ШІ в клінічний робочий процес може потенційно покращити якість медичної допомоги.

Висновок

Протягом десятиліть різні класифікації гастритів зазнавали критики або взагалі ігнорувалися. Усвідомлення того, що *H.pylori* є найбільш поширеною причиною хронічного гастриту, доказ того, що *H.pylori* тісно пов'язана з раком шлунка, і нове розуміння етіології і патогенезу низки інших типів гастритів, встановлені Сіднейською системою (1990), її оновленою Х'юстонською версією (1994) і Кіотським глобальним консенсусом (2014), відокремило всі минулі класифікації. Ці три системи, доповнені шістьма редакціями Маастрихтських консенсусів, присвячених діагностиці й лікуванню *H.pylori*, засновані на вирішальних характеристиках, які роблять класифікацію актуальною, а саме здатною впливати на ведення хворих.

Новий консенсус RE.GA.IN., у якому взяли участь провідні вчені з п'яти континентів, створений на основі біологічних, клініко-патологічних, епідеміологічних і технічних досягнень за останні три десятиліття. Він показав важливість узгодження єдиної номенклатури запальних захворювань шлунка. Після жвавих дебатів щодо найбільш суперечливих аспектів спектра гастритів були об'єднані всеосяжні й різноманітні знання, щоб використовувати орієнтовані на пацієнта доказові дані для допомоги лікарям у їхній реальній клінічній практиці. Очевидно, успіх нового консенсусу буде вимірюватися тим, наскільки широко він буде використовуватися.

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

Внесок авторів. Ткач С.М. — розробка концепції та написання тексту; Харченко Н.В., Дорофеев А.Е., Гуркало Ю.З. — написання та редагування тексту; Рижий Л.М. — редагування тексту та списку літератури.

Список літератури

- Misiewicz JJ. The Sydney system: a new classification of gastritis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1991;6:207-8.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International workshop on the histopathology of gastritis. Houston, 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:1161-81.
- Li Y, Choi H, Leung K, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8:553-64.
- Rugge M, Genta RM, Di Mario F, et al. Gastric cancer as preventable disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1833-43.
- Bessède E, Mégraud F. Microbiota and gastric cancer. *Semin Cancer Biol.* 2022;86:11-7.
- Thaker AM, Phan J, Ge PS, et al. Driving quality in advanced endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20:2675-9.
- Shah SC, Piazzuelo MB, Kuipers EJ, et al. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis. *Gastroenterology.* 2021;161:1325-1332.

8. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745 [Epub ahead of print 8 Aug 2022].

9. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64:1353-67.

10. Rugge M, Genta R, Malfertheiner P, et al. *Gut*. 2024;73:407-441. doi: 10.1136/gutjnl-2023-331164

11. Zhang Y, Li F, Yuan F, et al. Diagnosing chronic atrophic gastritis by gastroscopy using artificial intelligence. *Dig Liver Dis*. 2020;52:566-72.

12. Dilaghi E, Lahner E, Annibale B, et al. Systematic review and meta-analysis: artificial intelligence for the diagnosis of gastric precancerous lesions and Helicobacter pylori infection. *Dig Liver Dis*. 2022;54:1630-8.

Отримано/Received 07.10.2024

Рецензовано/Revised 12.11.2024

Прийнято до друку/Accepted 21.11.2024 ■

Information about authors

[Sergii Tkach], MD, DSc, PhD, Professor, Chief Research Fellow, 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

Natalia Kharchenko, MD, DSc, PhD, Professor, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Andrii E. Dorofiev, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy and Geriatrics, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dorofeyevand@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2631-8733

Yu. Hurkalo, Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

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

Authors' contribution. [S.M. Tkach] — development of the concept and writing the text; N.V. Kharchenko, A.E. Dorofiev, Yu.Z. Hurkalo — writing and editing the text; L.M. Ryzhiy — editing the text and the list of references.

[S.M. Tkach]¹, N.V. Kharchenko², A.E. Dorofiev², Yu.Z. Hurkalo³, L.M. Ryzhiy¹

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

³ Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Current concepts of chronic gastritis and gastropathies: new international consensus RE.GA.IN

Abstract. Recent decades have been marked by several important milestones in the field of gastritis. New epidemiological reports were received, especially from countries with a high incidence of gastric cancer, and *H.pylori* infection was recognized as the most important cause of gastritis, due to which it was quickly included in the primary infectious oncogenic agents. Clinical strategies for the detection and eradication of *H.pylori* infection were developed, the previously unsuspected clinical and pathological significance of gastric microbiota was established, and extraordinary progress was made in the technology of esophagogastroduodenoscopy. Histological determination of gastritis in terms of stage (that is, risk stratification of stomach cancer) was implemented into clinical practice. In addition to the Sydney and Houston gastritis classifications, the six editions of the Maastricht Consensus (1996–2022) and the Kyoto Global Consensus deserve special attention, thanks to which broad agreements and significant scientific achievements became possible in the most controversial issues of the entire spectrum of gastritis, with a special emphasis on *H.pylori* gastritis, which accounts for more than 90 % of all forms of gastritis worldwide. The Real-world Gastritis Initiative (RE.GA.IN) marks the next step in the ongoing search to achieve a better understanding of various gastric condi-

tions. The RE.GA.IN consensus was concluded in Venice in November 2022 after 8 months of intensive global scientific reasonings. RE.GA.IN mission itself has been focused on critically reviewing, updating, sharing and building consensus on the current scientific knowledge of inflammatory gastric lesions. It includes eight sections on clinicopathological topics, each consisting of preamble, which presents brief statements and corresponding explanatory texts. For each statement, the level of evidence (assessed according to a predefined four-level scale) and the strength of recommendations on the GRADE system are reported. The following topics were considered in the consensus: 1) definition and classification issues of gastritis; 2) spectrum of *H.pylori* gastritis; 3) key diagnosis of *H.pylori* gastritis; 4) *H.pylori* gastritis: clinical results; 5) autoimmune gastritis; 6) gastritis of low prevalence; 7) gastritis and gastric microbiota; 8) epidemiology of gastritis and associated precancerous and neoplastic lesions. Thus, the most controversial aspects of gastritis were addressed, a comprehensive and diverse body of knowledge was brought together to use patient-oriented evidence to assist physicians in their real-world clinical practice.

Keywords: chronic gastritis; classification and diagnosis; RE.GA.IN consensus

Мукоген

MUCOGEN
Ребаміпід 100 мг



**МУКОГЕН — УНІКАЛЬНИЙ ТРИРІВНЕВИЙ
ЦИТОПРОТЕКТОР, ЕФЕКТИВНО ПРАЦЮЮЧИЙ
ПРОТЯГОМ ВСЬОГО ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО
ТРАКТУ**

МУКОГЕН — ЄДИНИЙ ПРЕПАРАТ, ЕФЕКТИВНИЙ ДЛЯ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ ЕРОЗИВНО-ВИРАЗКОВИХ УРАЖЕНЬ СТРАВОХОДУ, ШЛУНКА ТА КИШЕЧНИКА

Склад: Діюча речовина: rebamipide; 1 таблетка містить ребаміпіду 100 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби для лікування кислотозалежних захворювань. Код АТС А02Х. **Клінічні характеристики. Показання.** У складі комплексного лікування хронічного гастриту з підвищеною кислотоутворюючою функцією шлунка у стадії загострення, ерозивного гастриту, функціональної диспепсії. Попередження виникнення ушкоджень слизової оболонки на тлі прийому нестероїдних протизапальних засобів. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ребаміпіду або будь-якого іншого компонента препарату. Злоякісні захворювання шлунка. **Спосіб застосування та дози.** Таблетки вживати внутрішньо, запивати невеликою кількістю рідини, по 1 таблетці (100 мг) 3 рази на добу. **Курс лікування:** 2–4 тижні, у разі необхідності може бути продовжений до 8 тижнів. **Побічні реакції.** З боку крові і лімфатичної системи: лейкопенія, тромбоцитопенія, гранулоцитопенія. З боку гепатобіліарної системи: порушення функції печінки, жовтяниця, підвищення рівня печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ЛФ, гаммаглутамілтрансфераза). З боку шкіри та підшкірної клітковини: шкірні висипання, кропив'янка, екземоподібне висипання на шкірі, свербіж, набряки. Протипоказаний у період вагітності та годування груддю, а також дітям, оскільки не проводилися дослідження. **Фармакологічні властивості.** Ребаміпід підвищує ендогенний вміст простагландинів E2 та I2 (PGE2 і PGI2), які містяться в шлунковому соку, а також підвищує рівень простагландину E2 (PGE2) в слизовій оболонці шлунка, що сприяє її захисту від ушкоджуючих факторів. Ребаміпід надає цитопротекторний ефект, доведений у дослідженнях *in vitro*, покращує кровопостачання слизової шлунка і стимулює проліферацію клітин. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Інформація надана в скороченому вигляді.** З повною інформацією про препарат можливо ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату. Р. С. МОЗ України № UA/5547/01/01. Наказ № 1635 від 07.09.2018 р. **Виробник:** Маклеодс Фармасьютікалс Лімітед.

Інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я для поширення на семінарах, конференціях та симпозиумах, присвячених медичній тематиці. Інструкції до препаратів наведено скорочено. За додатковою інформацією звертайтеся до представництва компанії.



УРСОКЕР®

урсодезоксихолева кислота



ЗЕЛЕНЕ СВІТЛО
для вільного протікання
жовчі!



**Європейський
препарат УДХК*
з гепатотропною дією**

*урсодезоксихолевої кислоти

РП МОЗ України № UA/19535/01/01. Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціальних семінарах, конференціях з медичної тематики або для розміщення в наукових фахових виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Повна інформація про застосування та повний перелік протипоказань та побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування препарату.

**euro
Lifecare**
Caring for your Life

Кишковий дисбіоз та запальні захворювання кишечника як незалежний фактор ризику метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки

13–14 листопада 2024 року відбувся медичний форум з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника». У рамках наукової секції «Ураження печінки у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника: патогенез, діагностика, лікування» доктор медичних наук, професор, лікар-терапевт вищої категорії, лікар-гастроентеролог вищої категорії, член Американської гастроентерологічної асоціації, член Європейського панкреатологічного клубу, член правління Української гастроентерологічної асоціації Сергій Михайлович Ткач провів майстер-клас «Кишковий дисбіоз та запальні захворювання кишечника як незалежні фактори розвитку МАСХП».

Термін «стеатотична хвороба печінки» (СХП) прийшов на зміну терміну «неалкогольна хвороба печінки» у 2022 році. СХП — це найбільш поширене захворювання печінки, яке має більше критеріїв включення, ніж критеріїв виключення.

Згідно із сучасною класифікацією СХП виділяють:

- СХП, асоційовану з метаболічною дисфункцією (МАСХП);
- МАСХП з підвищеним вживанням алкоголю (МетАСХП);
- алкоголь-асоційовану хворобу печінки (АХП);
- СХП специфічної етіології (медикаментозно індуковане ураження печінки (МІУП), моногенні хвороби, змішані);
- криптогенну СХП.

Для встановлення діагнозу СХП необхідно виявлення стеатозу печінки за допомогою методів візуалізації або біопсії. При його підтвердженні слід встановити відповідність пацієнта будь-якому кардіометаболічному критерію (хоча б 1 з 5):

- ІМТ ≥ 25 кг/м² або окружність талії > 94 см (для чоловіків) та > 80 см (для жінок);
- рівень глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл), або 2-годинний рівень глюкози після навантаження $\geq 7,8$ ммоль/л (≥ 140 мг/дл), або глікований НbA_{1c} $\geq 5,7$ % (39 ммоль/л), або цукровий діабет (ЦД) II типу, або лікування ЦД II типу;
- артеріальний тиск $\geq 130/85$ мм рт.ст. або отримання специфічного антигіпертензивного лікування;
- тригліцериди плазми крові $\geq 1,70$ ммоль/л (150 мг/дл) або прийом ліпідознижувальних засобів;

— холестерин НОЛ $\leq 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл) (для чоловіків) та $\leq 1,9$ ммоль/л (50 мг/дл) (для жінок) або прийом ліпідознижувальних засобів.

Коли немає інших причин стеатозу, припускається діагноз МАСХП або криптогенної СХП, коли є інші причини — МетАСХП або СХП специфічної етіології — АХП, МІУП, моногенні хвороби.

Завдяки епідеміологічним дослідженням на сьогодні відомо, що поширеність МАСХП у світі становить 25 %, МАСГ — 3–5 %, цирозу печінки — 1–2 %. Найчастіше СХП, МАСХП, МетАСХП та АХП виявляються у групах ризику. СХП зустрічається у 74,8 %, розвинутий фіброз — у 10,8 %, цироз — у 4,5 %, МАСХП — у 67,3 %, МетАСХП — у 4,8 %, АХП — у 2,6 % осіб.

Доведено, що факторами ризику виникнення МАСХП/МАСГ є стиль життя — низька фізична активність, високе споживання жирів; порушення мікробіому кишечника (зниження різноманіття бактерій, підвищення їх кількості в тонкій кишці); генетичні фактори. Важлива роль в прогресуванні МАСХП/МАСГ у цироз печінки належить молекулярним механізмам, до яких належать інсулінорезистентність жирової тканини (зниження адипонектину, підвищення ліполізу та жирних кислот у печінці, прозапальних цитокінів), мітохондріальна дисфункція та активація запальних шляхів; стрес ендоплазматичного ретикулуму (підвищення CRP, ROS, TNF- α). Ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів з МАСХП підвищується за наявності додаткових факторів — дисліпідемії, артеріальної гіпертензії (АГ), надлишкової маси тіла, ЦД II типу, розвиненого фіброзу та цирозу печінки.

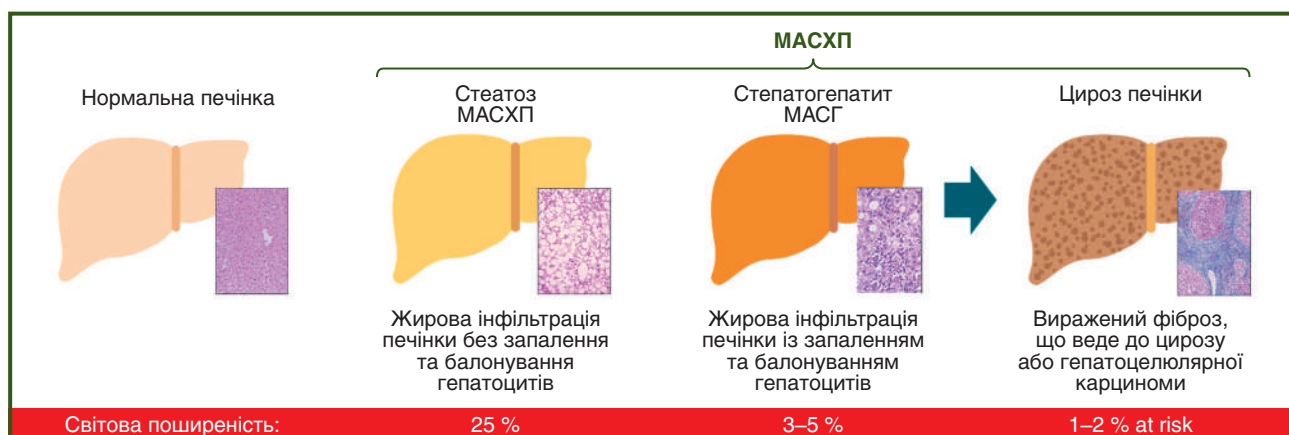


Рисунок 1 — Поширеність МАСХП та МАСГ у загальній популяції

Згідно з рекомендаціями Американської асоціації з вивчення хвороб печінки (AASLD), при ЦД II типу слід підозрювати МАСХП і МАСГ та визначати ризик прогресування фіброзу. Підкреслюється, що при збільшенні кількості метаболічних захворювань збільшується ризик прогресуючих захворювань печінки. Європейською асоціацією з вивчення печінки (EASL), Європейською асоціацією з вивчення цукрового діабету (EASD) та Європейською асоціацією з вивчення ожиріння (EASO) рекомендується проводити скринінги на МАСГ та розвинений фіброз в осіб високого ризику (вік > 50 років, ЦД II типу, метаболічний синдром). У рекомендаціях Американської діабетичної асоціації (ADA) скринінг на МАСГ та розвинений фіброз проводять у пацієнтів з ЦД II типу або переддіабетом та підвищенням АлАТ або зі стеатозом. Таким чином, AASLD, EASL/EASD/EASO та ADA роблять акцент на тому, що при ЦД II типу проведення скринінгу на МАСХП і МАСГ — це виправдані дослідження.

Сильними предикторами МАСГ та фіброзу є вік > 50 років, ЦД II типу та наявність родичів першого ступеня із цирозом на тлі МАСХП. Іншими факторами розвитку цих патологій можуть бути шкідливий стиль життя/западна дієта/високе споживання фруктози; надлишкова маса тіла/ожиріння; метаболічний синдром (≥ 3 ознаки); етнічна приналежність (іспанська/азіатська); дисліпідемія; синдром полікістозних яєчників; ендокринопатії (пангіпопітуїтаризм); обструктивне апное уві сні.

Незважаючи на класичний зв'язок між МАСХП та ожирінням, є сукупні докази того, що при цій патології не всі пацієнти мають надмірну масу тіла/ожиріння. Термін *lean MASLD* («МАСХП худорлявих») використовується, коли МАСХП розвивається в осіб з недостатньою або нормальною масою тіла (на основі ІМТ). *Lean MASLD* спочатку була зареєстрована в Азії, де її поширеність становить близько 25 % осіб. Слід зазначити, що худі пацієнти з МАСХП мають гірші віддалені результати, ніж худі пацієнти без МАСХП, що свідчить про те, що ІМТ не є адекватним показником для визначення метаболічного ризику для цих осіб.

Хоча запальні захворювання кишечника (ЗЗК) є хронічними запальними ураженнями, що стосуються головним чином шлунково-кишкового тракту, часто

співіснують позакишкові прояви, зокрема печінкові. Попередні дослідження повідомляли про поширеність МАСХП у хворих із ЗЗК вище за 40 % та зазначали, що МАСХП є великою проблемою у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника. Ризики, пов'язані із факторами ЗЗК, були незалежно пов'язані з МАСХП і фіброзом печінки. Тим не менш, до недавнього часу доказів щодо МАСХП та фіброзу печінки у худорлявої популяції з ЗЗК було мало.

В іспанському дослідженні (2023–2024 рр.) було показано, що запальні захворювання кишечника є незалежним фактором ризику МАСХП та фіброзу печінки у худих пацієнтів. Регресивний аналіз усіх факторів ризику показав, що найбільш значущим фактором є ЗЗК (OR 2,71). Крім того, розвитку МАСХП сприяли прийом ліпідознижувальних або стероїдних препаратів, попередня резекція кишечника, АГ і, меншою мірою, ЦД II типу.

Отримані дані узгоджуються з накопиченими за останні роки доказами на цю тему. Зокрема, дані, що надходять з інших досліджень імунітопосередкованих захворювань, як-от псоріаз або гнійний гідраденіт, також дають змогу припускати, що хронічне запалення може відігравати певну роль у розвитку МАСХП. Паралельно підвищений ризик МАСХП у пацієнтів із ЗЗК є незалежним від класичних метаболічних факторів ризику, як-от ожиріння та ЦД II типу, що підтримує цю гіпотезу.

Таким чином, МАСХП можливо запідозрювати й у худих пацієнтів із ЗЗК, особливо у тих, у кого змінений печінковий профіль. У таких хворих слід передбачати заходи щодо модифікації способу життя, призначення лікування або профілактики захворювання. Майбутні дослідження повинні проводити для виявлення факторів, пов'язаних із розвитком МАСХП у популяції із ЗЗК, щоб керувати стратегіями скринінгу, який не повинен базуватися лише на ІМТ.

До факторів ризику виникнення МАСХП також належать кишкові метаболіти. Це обумовлено їх регуляторними ефектами на кишковий епітелій та імунітет слизової оболонки кишечника. Доведено, що вирішальну роль відіграють коротколанцюгові жирні кислоти (BA_s), триптофан, сфінголіпіди (SL_s), карнітини та поліненасичені жирні кислоти ($PUFA_s$).

Кардинальною метою лікування МАСХП є розривлення МАСГ та зменшення фіброзу; стандартною кінцевою точкою — поліпшення фіброзу на ≥ 1 стадію без погіршення МАСГ. Основою лікування є дієтичні зміни та фізичні справи. Для фармакотерапії МАСГ з фіброзом ≥ 2 стадії використовують піоглітазон, агоністи ГПП-1 (ліраглутид, семаглутид), інгібітори Nа-КТГ₂ (емпагліфлозин). У 2024 році FDA затвердило подвійні агоністи ГПП₁ та ГПП (тизепатид) і β -селективні агоністи рецепторів щитоподібної залози в печінці (ресметиром). Також призначаються FGF- α , препарати (ефруксифермін, пегозафермін), Рап-PPAR агоністи (ланіфібранор), гепатопротектори (урсодезоксихолева кислота (УДХК), обетихолева кислота).

У дослідженні RTGENERATE (2024 р.), що включало 2187 дорослих пацієнтів з МАСГ та підтвердженим при біопсії фіброзом (стадії F₂-F₃), вивчалась ефективність 10 та 25 мг обетихолевої кислоти порівняно з плацебо. Через 48 місяців цироз печінки розвинувся відповідно у 13,6, 11,9 та 17,3 % пацієнтів. Зменшення фіброзу принаймні на 1 ступінь зафіксовано у 17,1, 19,5 та 10 % відповідно. Це свідчить про ефективність обетихолевої кислоти в лікуванні МАСГ, особливо при її використанні в дозі 25 мг.

Урсодезоксихолева кислота — гідрофільна, не-токсична, третинна жовчна кислота, що утворюється під дією бактеріальних ферментів із 7-кето-літохолевої кислоти, яка надходить у печінку з тонкої кишки та становить 0,1–5 % загального пулу жовчних кислот. На фоні прийому УДХК змінюється пропорція між складовими жовчі у бік різкого переважання УДХК над іншими жовчними кислотами, зменшується ентерогапатична циркуляція гідрофобних жирних кислот, що запобігає їх токсичній дії на мембрани гепатоцитів та епітелій жовчних проток.

Накопичені на сьогодні експериментальні та клінічні дані свідчать про те, що УДХК справляє гепатопротекторний, антихолестатичний, антиоксидантний, імуномодулюючий, гіпохолестеринемічний, літолітичний та антиапоптичний ефекти. Вона показана при хронічних гепатитах різної етіології (зокрема, токсичних, вірусних та імунних); первинному біліарному цирозі та інших холестатичних захворюваннях печінки, МАСХП і АХП, гепатопатії вагітних, для профілактики та лікування біліарного сладжу.

Незважаючи на те, що у рекомендаціях EASL та інших асоціацій щодо лікування МАСХП УДХК не включена до переліку обов'язкових препаратів, багато вчених вважають доцільним її застосування, оскільки

призначення УДХК позитивно впливає на біохімічні показники цитолізу. **Згідно з результатами огляду двадцяти рандомізованих клінічних досліджень (n = 1160), монотерапія УДХК у дозі 15–30 мг/кг/добу при МАСГ протягом 3–24 місяців сприяла значному поліпшенню функцій печінки, вірогідному зниженню активності сироваткових трансамін, а також зменшенню стеатозу і запалення (Xiang Z. et al., 2013).**

За наявності дисліпідемії зазначена доцільність комбінації УДХК зі статинами. Така терапія добре переноситься пацієнтами і дозволяє досягти більш вираженого зниження рівня холестерину, ліпопротеїдів низької щільності при нижчій дозі статинів, нормалізувати рівень АЛАТ та АсАТ. Крім того, при сумісному застосуванні статинів та УДХК можливе зниження дози статину при збереженні вираженого гіполіпідемічного ефекту у пацієнтів з дисліпідемією на фоні МАСГ. **Таким чином, УДХК при МАСХП зменшує вираженість стеатозу та стеатогепатиту.** Проте її вплив на гістологічні характеристики неалкогольного стеатогепатиту потребує подальшого вивчення.

УДХК (Урсокер) у дозі 10–15 мг/кг/добу протягом 3–6 місяців приводить до істотного поліпшення показників функцій печінки (печінкових трансамін — АЛАТ, АсАТ, ГГТ, ЛФ), а також індексу стеатозу (зменшується в середньому на 75 %). УДХК демонструє позитивні ефекти щодо ліпідного спектра, гіперглікемії та інсулінорезистентності. Тобто УДХК ефективна при стеатозі печінки та метаболічно асоційованому стеатогепатиті.

Таким чином, на підставі всього наведеного вище можна дійти таких висновків:

— МАСХП є значно поширеною патологією, з різним рівнем прогресування у МАСГ та розвинений фіброз печінки.

— МАСХП/МАСГ зустрічаються не тільки в осіб з підвищеним ІМТ, але й у худорлявих пацієнтів.

— У таких пацієнтів як незалежні фактори ризику слід розглядати ЗЗК та порушення кишкового мікробіому, що сприяють хронічному запаленню.

— У пацієнтів з підвищеним ІМТ модифікація способу життя та втрата маси тіла залишаються основою лікування, а нові препарати (GPP₁-RA_s, тирзепатид, ресметиром) демонструють високу ефективність в лікуванні МАСГ з фіброзом, включно з його регресуванням.

— У пацієнтів з МАСГ незалежно від рівня ІМТ основою медикаментозного лікування залишаються гепатотропні препарати, як-от УДХК (Урсокер).

Підготувала **Тетяна Чистик** ■

Обери шлях яскравого життя

acino



ДУЛОКСИН®

дулоксетин



- ◆ Доведена ефективність при депресії, тривожному розладі та нейропатичному болю¹⁻³
- ◆ Доведена біоеквівалентність оригінальному дулоксетину⁴
- ◆ Зручність прийому – 1 раз на добу³

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ДУЛОКСИН®

Склад: 1 капсула містить 33,7 мг дулоксетину (гідрохлориду, що еквівалентно дулоксетину 60 мг, або 67,4 мг дулоксетину (гідрохлориду, що еквівалентно дулоксетину 60 мг, лікарська форма. Капсули кишковородинні тверді).
Фармакодинамічна група: інші антидепресанти. Код АТХ N06A X21. **Фармакологічні властивості:** Дулоксетин – це комбінований інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норепінефірину. Він певною мірою інгібує захоплення допаміну, не має значної спорідненості з гістаміновими і допаміновими, холінергічними та адренергічними рецепторами. Механізм дії дулоксетину при ліуванні депресії зумовлений інгібуванням зворотного захоплення серотоніну і норепінефірину і як наслідок, посиленням серотонінергічної і норадренергічної нейротрансмісії у центральній нервовій системі (ЦНС). Дулоксетин також чинить безпосередній дію, що, ймовірно, є результатом уповільнення періодичних імпульсів у ЦНС. **Показання:** Лікування великих депресивних розладів. Лікування діабетичного периферичного нейропатичного болю. Лікування генералізованих тривожних розладів. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування дулоксетину з селективними, незворотними інгібіторами моноаміноксидази (ІМАО) протипоказане. Захворювання печінки, які можуть спричинити печінкову недостатність. Дулоксетин не слід застосовувати у комбінації з флуоксаміном, ципрофлоксацином або еноксацином (сильні інгібітори CYP1A2), оскільки комбінація призводить до підвищення концентрації дулоксетину в плазмі крові. Тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Починати лікування дулоксетином протипоказано пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, оскільки це може призвести до потенційної ризику гіпертонічного кризу. **Побічні реакції:** Зниження апетиту; безсоння, збудження, зниження лібідо, тривожність, анорексія, незвичні сновидіння; головний біль, сонливість; запаморочення, летарія, тремор, парестезія; розпливчасте зображення; двій у вухах; прищипване серцебиття; підвищення артеріального тиску, приливи жару; паління; нудота, сухість у роті; запор, діарея, біль у животі, блювання, диспепсія, метеоризм; підвищене потовиділення, висипання; кістково-м'язовий біль, м'язовий спазм; дисурія, часте сечовипускання, палаючі; еректильна дисфункція, порушення еякуляції, затримка еякуляції; падіння, втома; зниження маси тіла (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** За рецептом. Виробник: Laboratorios Normon, S.A./Laboratorios Normon, S.A. Наказ МОЗ України 02.10.2019 № 2004. Р. п. № UA/17667/01/01, UA/17667/01/02. Наказ МОЗ України 23.04.2020 № 945. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. EFNs guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. 2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. ДЕПРЕСІЯ (Наказ МОЗ України від 25 грудня 2014 року № 1003). 3. Інструкція для медичного застосування препарату Дулоксин. Р. П. МОЗ України: № UA/17667/01/01, UA/17667/01/02. Наказ МОЗ України від 02.10.2019 № 2004. 4. Bioequivalence Study Number - N-DUL-12-180, Clin report, March, 2013.

Губська О.Ю.

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

Хронічний абдомінальний біль. Робота на стику гастроентерології та психіатрії

Резюме. Актуальність. Синдром хронічного абдомінального болю є одним із проявів розладів кишково-мозкової взаємодії (РКМВ), що посідають значне місце серед гастроінтестинальних патологій, але залишаються недостатньо розпізнаваними у клінічній практиці. Як конкретний прояв цього розладу у сучасній літературі виокремлюється центрально-опосередкований біль у животі (ЦОБЖ) або ж центрально-опосередкований больовий синдром (ЦОБС). Це захворювання охоплює низку шлунково-кишкових та позашлунково-кишкових симптомів та є тісно асоційованим із психологічним дистресом, неврологічними та психічними розладами. З огляду на зростання стресових чинників у сучасному світі та постійний дистрес воєнного часу в Україні, діагностика ЦОБЖ потребує від лікарів-клініцистів розуміння взаємозв'язку центральної нервової системи та гастроінтестинальних захворювань на кожній ланці системи охорони здоров'я. **Мета:** виконати огляд публікацій, що висвітлюють патогенез, загальні принципи діагностики та лікування ЦОБЖ як самостійної нозології у категорії розладів по осі кишечник — головний мозок, а також звернути увагу на потребу у комплексному психосоматичному підході до ведення пацієнтів із цим захворюванням. **Матеріали та методи.** Виконано пошук статей, присвячених функціональним гастроінтестинальним розладам та хронічному абдомінальному болю, у вітчизняних та закордонних виданнях. Використано 25 публікацій за період з 1982 по 2024 р. Серед них 8 % були опубліковані в Україні, а 92 % — за кордоном. Публікації були присвячені наступним темам: хронічний абдомінальний біль як такий — 13 статей, діагностика функціональних розладів у контексті хірургії — 3 статті, психосоматичний вплив на гастроінтестинальні патології — 3 статті, нейро модуляторна фармакотерапія — 2 статті, комунікація та психотерапевтичні стратегії у веденні пацієнтів із РКМВ — 4 статті. **Обговорення.** Розвиток ЦОБЖ зумовлений центральною сенситизацією. Через потребу в виключенні органічної патології та тривалому спостереженні за пацієнтом, а також через асоціацію діагнозу із психічними патологіями критичним фактором у його встановленні є ретельно зібраний анамнез, зосереджений на описі болю. Основою фармакологічної терапії ЦОБЖ є антидепресанти, серед яких провідну роль відіграють трициклічні антидепресанти через їх виражений аналгетичний ефект у низьких дозах, але важливе місце займають також інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну як препарати вибору у хворих із хронічним болем та депресивними станами. Ефективність медикаментозного лікування посилюється в комплексній терапії та поєднанні із методами психотерапевтичного втручання, які мають пропонуватися пацієнтам якомога раніше. **Висновки.** ЦОБЖ як представник групи РКМВ є шлунково-кишковим больовим розладом із центральною детермінантою. Через зростаючу клінічну поширеність та складність цієї групи захворювань існує нагальна потреба у комплексному підході до їх ведення, що виходить із сучасної біопсихосоціальної моделі. Вибір терапії має враховувати усі особливості виникнення та перебігу захворювання, а обрані психофармакологічні засоби та психотерапевтичні втручання мають бути обгрунтованими і ефективними.

Ключові слова: розлади осі кишечник — мозок; хронічний абдомінальний біль; центрально-опосередкований біль у животі; центрально-опосередкований больовий синдром; психосоматичні розлади; функціональні розлади травлення

Вступ

Хронічний біль у животі визначається як безперервний або періодичний дискомфорт у животі, що триває щонайменше 3 місяці [1, 2]. Біль у животі може виникати з будь-якої системи, включаючи переважно сечостатеву та/або травний канал. Діагностика та лікування пацієнтів із хронічним абдомінальним болем часто викликають труднощі та можуть викликати певне розчарування як у лікарів, так і в пацієнтів.

Хронічний абдомінальний біль (ХАБ) поділяється за етіологією на органічний та функціональний [3]. Органічна етіологія має чітку анатомічну, фізіологічну та/або метаболічну причину. Хронічний біль у животі без чіткого джерела, що не виявляється, незважаючи на ретельну діагностичну оцінку, зазвичай вважають функціональним розладом [4, 5]. Термін «функціональний» вважається дещо застарілим. Замість нього експертами Римського комітету було запропоновано використовувати термін «розлади кишково-мозкової взаємодії» (РКМВ), який фокусується на патогенетичних особливостях формування зазначеної групи захворювань [6].

Якщо гострий біль у животі часто вказує на раптові фізіологічні або патологічні зміни (як-от закупорка або перфорація порожнистого органа, інфекція, запалення або раптова ішемічна подія), наявність ХАБ є менш вірогідною, ніж гострий біль у животі, для виявлення органічної патології, що є причиною болю.

Вважається, що «функціональний абдомінальний біль» виникає саме внаслідок багатофакторної вісцеральної гіперчутливості та порушень моторики й функціональних змін по осі кишечник — головний мозок (в такому разі під словом «кишечник» розуміють усю трубку травного каналу) [7].

ХАБ є частою причиною скарг при зверненні як до лікарів первинної ланки, так і до фахівців вузьких спеціальностей [4]. Частота виникнення неспецифічного болю в животі становить 22,3 на 1000 осіб на рік [8]. Великий міжнародний метааналіз оприлюднив дані, що на первинній ланці поширеність абдомінального болю становить 2,8 % [9]. Більше ніж половина хворих з наявними скаргами на абдомінальний біль лишаються без причинного діагнозу [9–11]. Близько 2 % дорослих, переважно жінок, мають ХАБ. Набагато вищий відсоток дорослих має певні види хронічних шлунково-кишкових розладів, зокрема функціональну диспепсію, синдром подразненої кишки (СПК) та інші порушення по осі кишечник — головний мозок.

Таким чином, РКМВ, які раніше визначалися терміном «функціональні розлади травлення», часто стають підґрунтям для формування хронічного болю в животі. Серед причин хронічного абдомінального болю, представлених у класифікації РКМВ, привертають увагу переважно наступні: функціональна диспепсія, дисфункція жовчного міхура, синдром подразненої кишки та центрально-опосередкований больовий синдром (ЦОБС). Синдром подразненого кишечника, або подразненої кишки, — це РКМВ, що відображує ураження кишечника та викликає рецидивуючий біль у животі, пов'язаний зі змінами випорожнень.

У цій статті ми зосередимося на самостійному діагнозі центрально-опосередкованого болю в животі (ЦОБЖ) або центрально-опосередкованому больовому синдромі. За визначенням експертів Римської фундації, ЦОБЖ характеризується безперервним, майже безперервним або часто повторюваним болем у животі, який часто є сильним і лише іноді пов'язаним з порушеною функцією кишечника [12]. ЦОБЖ є одним з проявів РКМВ та як один з них, як правило, супроводжується втратою функцій у кількох життєво важливих сферах: у роботі, інтимному житті, соціальному функціонуванні (що включає відпочинок, сімейне життя, догляд за собою чи іншими) — і має бути наявним щонайменше 6 місяців до моменту діагностики.

Як і будь-який інший прояв функціональних розладів травлення або РКМВ, ЦОБЖ не може бути пояснений структурними, метаболічними розладами або захворюваннями, доступними для діагностики сучасними методами. Значна частина пацієнтів із ЦОБЖ страждає від численних, непотрібних досліджень та хірургічних втручань, які проводяться з метою усунення їхніх скарг на біль [13]. Переважною причиною подібного хірургічного втручання стає підозра на можливу спайкову хворобу. Спайки дійсно можуть викликати симптоми гострої або підгострої кишкової непрохідності, які, у свою чергу, спричиняють біль, але немає переконливих доказів того, що спайки самі по собі є причиною хронічного, невпинного абдомінального болю, як-от той, що спостерігається при ЦОБЖ [14].

ЦОБС, раніше відомий як «функціональний абдомінальний біль», є одним з розладів по осі кишечник — головний мозок, який на відміну від СПК не пов'язаний зі змінами у випорожненнях та характеризується домінуючою скаргою на хронічний, рецидивуючий біль у животі. Крім того, ЦОБЖ відрізняється від більш поширених за частотою встановлення діагностів РКМВ — СПК та функціональної диспепсії тим, що больові симптоми є постійними й не пов'язаними з периферичними подіями, як-от прийом їжі або дефекація.

Метою цієї статті було виконати огляд публікацій, що висвітлюють патогенез, загальні принципи діагностики та лікування центрально-опосередкованого болю в животі як самостійної нозології у категорії розладів по осі кишечник — головний мозок, а також звернути увагу на потребу у комплексному психосоматичному підході до ведення пацієнтів із цим захворюванням.

Матеріали та методи

Виконано пошук статей, присвячених функціональним гастроінтестинальним розладам та хронічному абдомінальному болю, у вітчизняних та закордонних виданнях. Використано 25 публікацій за період з 1982 по 2024 р. Серед них 8 % були опубліковані в Україні, а 92 % — за кордоном. Публікації були присвячені наступним темам: хронічний абдомінальний біль як такий — 13 статей, діагностика функціональних розладів у контексті хірургії — 3 статті, психосоматичний вплив на гастроінтестинальні патології — 3 статті, ней-

ромодуляторна фармакотерапія — 2 статті, комунікація та психотерапевтичні стратегії у веденні пацієнтів із РКМВ — 4 статті.

Як виникає ЦОБЖ

Так само, як і при СПК, функціональній диспепсії та інших РКМВ, провідну роль у формуванні симптоматики ЦОБЖ відіграє змінена центральна сенсорна обробка імпульсів від органів травлення. Мозок отримує інтероцептивні стимули від органів черевної порожнини, які потім поєднуються з когнітивною, емоційною та іншою сенсорною обробкою інформації для свідомої інтерпретації в передній частині *insula*. Нейровізуалізаційні дослідження, що виконувалися на моделях пацієнтів із СПК, свідчать про наявність аномалій саме в центральній обробці больових сигналів, як-от функціональні та структурні аномалії, виявлені в сенсорних (середня поясна, острівна та соматосенсорна кора головного мозку й таламус) зонах, при емоційному збудженні (передня поясна кора, мигдалина) і у префронтальній модулюючій ділянці кори головного мозку. Модуляція низхідних шляхів регуляції болю в стовбурі мозку цими ділянками кори може призвести до підвищеної чутливості до усіх стимулів — тобто як до дійсно серйозних (небезпечних та загрозованих), так і до умовно несерйозних (безпечних/незагрозованих) подразників.

Діагностичні критерії ЦОБЖ (D1) мають включати наступне:

- постійний або майже постійний біль у животі, що не має зв'язку з іншими фізіологічними подіями або чинниками (наприклад, їжею, дефекацією або менструацією);

- біль обмежує аспекти денного функціонування людини;

- біль не є вигаданим;

- біль не можна пояснити іншими структурними або функціональними гастроентерологічними розладами або захворюваннями чи медичними станами.

А) необхідне виконання критеріїв протягом останніх 3 місяців із появою симптомів принаймні за 6 місяців до встановлення діагнозу;

б) ЦОБЖ зазвичай асоціюється із супутньою психічною патологією;

с) стан може супроводжуватися певним ступенем шлунково-кишкової дисфункції;

д) повсякденне функціонування знижується за рахунок порушень у роботі, інтимних стосунках, спілкуванні/дозвіллі, сімейному житті та догляді за собою чи іншими.

Ведення хворого з ЦОБЖ

Ретельно зібраний анамнез, зосереджений на описі болю, має вирішальне значення для цих пацієнтів, оскільки біль є центральною ознакою.

Біль при ЦОБЖ постійний, майже постійний або часто повторюваний, причому виникає майже (більшою або меншою мірою) щодня. Біль пов'язаний зі зниженням або втратою повсякденного функціонування (наприклад, прогули на роботі та в школі, обмеження в соціальній діяльності, подружньому житті).

Інші прояви ЦОБЖ:

1. Симптоми, пов'язані зі змінами поведінки. Поведінка зазвичай вважається дезадаптивною, але такою, що піддається корекції.

2. Наявність інших медичних діагнозів. Симптоми, сумісні з ЦОБЖ, можуть співіснувати з іншими структурними або функціональними діагнозами, або, принаймні спочатку, ці діагнози були очевидними або навіть домінували в картині хвороби. Це співіснування відображає перехід від більш периферичної, аферентної нейронної активності (через дисфункцію кишечника) до моделі центрального розгальмування, зазвичай пов'язаного з більш постійним болем.

3. Супутні психосоціальні особливості та клінічна/психологічна оцінка. Пацієнти з ЦОБЖ не демонструють чітких змін у психологічному профілі, але психосоціальні труднощі/проблеми сприяють зниженню загального рівня здоров'я цієї групи хворих.

Багато пацієнтів із ЦОБЖ відповідають діагностичним критеріям супутніх психіатричних діагнозів, включно з тривогою, депресією та соматизацією [15]. При зборі анамнезу привертає увагу досвід непрожитих втрат (смерть батьків або перенесені хірургічні втручання) [16], досвід сексуального або фізичного насильства як часті анамнестичні знахідки у хворих на ЦОБЖ [17].

І тут важливо підкреслити, що наявність зазначеного досвіду не є діагностичною ознакою ЦОБЖ, а, скоріше, може пояснити тяжкість стану таких пацієнтів. Незалежно від наявного діагнозу історія жорстокого поводження передбачає несприятливі наслідки для різних аспектів здоров'я людини [18].

Лікування ЦОБЖ

Історично відомо, що хронічний больовий синдром піддається лікуванню психотропними препаратами, а саме трициклічними антидепресантами (ТЦА). Ці спостереження, разом із загальною чутливістю симптомів ЦОБЖ до низьких доз ТЦА, піднімають питання (гіпотезу) про те, чи є у деяких пацієнтів із ЦОБЖ ознаки периферичних патофізіологічних кишкових або нейропатичних змін. На жаль, ані характерно збільшені зони сприйняття болю, ані позитивна реакція на ТЦА (які діють як на периферичні, так і на центральні нейропатичні болі) не дозволяють відокремити ці стани. Оскільки при ЦОБЖ поки що не відзначено жодних послідовних ініціюючих тригерів, а фактори ризику, здається, є переважно психосоціальними, припускають, що наявні центральні процеси (змінена низхідна модуляція болю) можуть відповідати за хронізацію болю [19].

Загальні принципи лікування ЦОБЖ

Фармакологічна терапія

Фармакотерапію ЦОБЖ можна застосовувати разом із традиційними, загальними підходами до терапії. Медикаментозне лікування є найбільш ефективним у контексті добре розвинутих стосунків між пацієнтом і лікарем [20] і комплексного плану біопсихосоціальної моделі [21] лікування, без якого на сьогодні ведення хворих на РКМВ не є ефективним (рис. 1).

Наводимо наявні в арсеналі лікаря основні групи препаратів, що є рекомендованими при лікуванні ЦОБС [12]. Як видно з табл. 1 [12], тут представлені три групи препаратів (нейромодуляторів) — трициклічні антидепресанти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну (СІЗЗС/СІЗЗСН).

Трициклічні антидепресанти

ТЦА є найбільш вживаними психотропними препаратами для лікування больового синдрому (наприклад, постгерпетичної невралгії, діабетичної нейропатії), включно з функціональним больовим синдромом (наприклад, фіброміалгія). Їх анальгетичні ефекти, скоріше за все, не пов’язані з антидепресивною дією, оскільки препарати допомагають при різноманітних больових синдромах, коли сама психопатологія є менш вираженою або навіть відсутньою, а також з тим, що в таких випадках препарати призначаються в низьких («субпсихіатричних») дозах. Зниження больового синдрому при призначенні дезипраміну при СПК не пов’язане з концентрацією медикамента в крові та його дозуванням [22].

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну

СІЗЗС надають менший анальгетичний ефект порівняно з ТЦА. Як доведено на експериментальних моделях, це пояснюють недостатнім впливом на норадреналіновий рівень препарату в синаптичних щілинах.

Інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну

Доступні препарати групи СІЗЗСН (дулоксетин, венлафаксин, дезвенлафаксин, мілнаципран) хоча й використовуються для лікування депресії, все частіше призначаються для лікування хронічного болю. Подвійний ефект (анальгетичний та антидепресивний) робить їх особливо привабливими препаратами вибору в веденні хворих із депресивними станами, що супроводжуються больовим синдромом [23]. Рішення стосовно того, який антидепресант використовувати (або чи поєднувати їх), залежатиме від кількох факторів, зокрема від по-

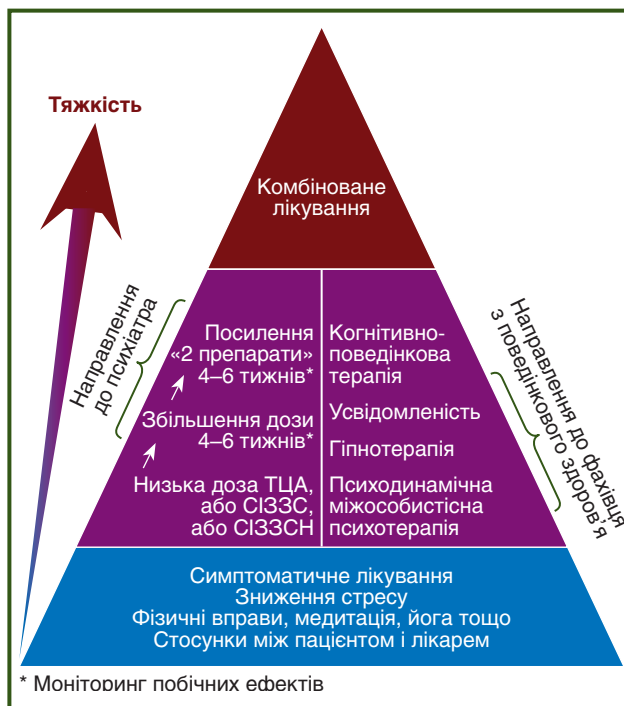


Рисунок 1 — Менеджмент ЦОБС ґрунтується на тісних стосунках між пацієнтом і лікарем, ранньому підключенні немедикаментозних методів лікування та направленні до фахівців з ментального здоров'я

тенціалу кожного конкретного препарату в усуненні болю та побічних ефектів (діареї чи запору) під час їх використання. Ці ж фактори значною мірою залежать від основних сайтів дії рецепторів. У нашій клінічній практиці в роботі з гастроентерологічними пацієнтами, що скаржаться на хронічний біль у животі, мають перевагу препарати дулоксетину. Він незначною мірою інгібує захоплення дофаміну, не має суттєвої спорідненості до гістамінових та дофамінових, холінергічних та адренергічних рецепторів.

Механізм терапевтичної дії дулоксетину при депресії зумовлений інгібуванням зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну і внаслідок цього посиленням серотонінергічної та норадренергічної нейротрансмісії у ЦНС. Дулоксетин нормалізує больовий поріг у мо-

Таблиця 1 — Лікування ЦОБС антидепресантами

	Трициклічні антидепресанти	Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну	Інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну
Цілі лікування	Біль, депресія	Біль, депресія, паніка, тривога, obsесивно-компульсивний розлад	Біль, депресія
Побічні ефекти	Седация, гіпотензія, запор, сухість у роті/очах, аритмії, збільшення ваги, статева дисфункція	Безсоння, збудження, діарея, нічна пітливість, головний біль, втрата ваги, статева дисфункція	Нудота, збудження, запаморочення, порушення сну, стомлюваність, дисфункція печінки
Ризик передозування	Помірний	Низький	Мінімальний
Коригування дози	Так	Зазвичай ні	Зазвичай ні

делях нейропатичного й запального болю та зменшує вираженість больових відчуттів у моделях хронічного болю. Знеболювальна дія дулоксетину, ймовірно, обумовлена уповільненням передачі ноцицептивних імпульсів у ЦНС.

Психологічні методи роботи з хворими на ЦОБС

Продуктивним підходом до посилення ефективності лікування хворих є поєднання антидепресантів із методами психологічного втручання (рис. 1). Антидепресанти зменшують біль і вегетативні ознаки депресії, тоді як психологічна корекція й психотерапія сприяють більш високому рівню функціонування мозку (приспособлення, переоцінка неадаптивних когнітивних функцій, когнітивна адаптація до попередніх втрат і травм). Психотерапія також може поліпшити прихильність хворих до прийому медикаментів, і навпаки, прийом антидепресантів може збільшити психічну енергію для підвищення ефективності роботи під час психотерапії.

Чотири класи психотерапевтичних втручань є найбільш перспективними в лікуванні ЦОБС: когнітивно-поведінкова терапія, психодинамічна міжособистісна терапія, терапія на основі усвідомленості/прийняття та гіпнотерапія. У своїй роботі із хворими на РКМВ ми використовуємо метод кишково-спрямованої біосугестивної терапії (метод-послідовник кишково-спрямованої гіпнотерапії), який дозволяє отримувати кращі результати у веденні цієї категорії пацієнтів [6, 24].

Обговорення

Розвиток центрально-опосередкованого болю у животі зумовлений центральною сенситизацією. Через потребу в виключенні органічної патології та тривалому спостереженні за пацієнтом, а також через асоціацію діагнозу із психічними патологіями критичним фактором у його встановленні є ретельно зібраний анамнез, зосереджений на описі болю. Основою фармакологічної терапії ЦОБС є антидепресанти, серед яких провідну роль відіграють трициклічні антидепресанти через їх виражений анальгетичний ефект у низьких дозах, але важливе місце займають також інгібітори зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну як препарати вибору у хворих із хронічним болем та депресивними станами. Ефективність медикаментозного лікування посилюється в комплексній терапії та поєднанні із методами психотерапевтичного втручання, які мають пропонуватися пацієнтам якомога раніше.

Висновки

Ми розглянули ЦОБС як представника групи РКМВ — шлунково-кишковий больовий розлад із центральною детермінантою. Зазначені в статті розлади травлення стають все більш клінічно поширеними та складними, тому до них слід підходити комплексно, виходячи із сучасної біопсихосоціальної моделі.

ЦОБС відрізняється хронічним невпинним болем, який заважає кільком сферам життя людини й не має

чітких тригерів та фізіологічних зв'язків, як-от випорожнення, їжа або менструація.

Основою всіх ефективних, сучасних втручань та результатів є стосунки лікаря з пацієнтом. Вибір терапії та призначення лікаря мають враховувати усі особливості виникнення та перебігу захворювання, і лікувальний підхід завжди має бути комплексним, з призначенням обґрунтованих психофармакологічних засобів (сучасні нейромодулятори в гастроентерології) та якомога більш ранніх психокоригуючих/психотерапевтичних втручань з доведеною ефективністю.

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

Список літератури

1. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019 Jan;160(1): 19-27.
2. Sjölund J, Uusijärvi A, Tornkvist NT, et al. Prevalence and Progression of Recurrent Abdominal Pain, From Early Childhood to Adolescence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(5):930-938.e8. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.047.
3. Yarger E, Sandberg K. Updates in diagnosis and management of chronic abdominal pain. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2020 Aug;50(8):100840.
4. Sabo CM, Grad S, Dumitrascu DL. Chronic abdominal pain in general practice. *Dig Dis*. 2021;39(6):606-14.
5. Assessment of chronic abdominal pain. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/767>. Accessed: September 02, 2024.
6. Губська О.Ю., Прикащикова Г.І. Психогastroентерологія розладів кишково-мозкової взаємодії. Огляд літератури з власними дослідженнями. *Сучасна гастроентерологія*. 2023;131(3). doi: 10.30978/MG-2023-3-61. Посилання: <http://sgastro.com.ua/article/view/283275>.
7. Korterink J, Devanarayana NM, Rajindrajith S, et al. Childhood functional abdominal pain: mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Mar;12(3):159-71.
8. Wallander MA, Johansson S, Ruigomez A, et al. Unspecified abdominal pain in primary care: the role of gastrointestinal morbidity. *Int J Clin Pract*. 2007 Oct;61(10):1663-70.
9. Viniol A, Keunecke C, Biroga T, et al. Studies of the symptom abdominal pain — a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract*. 2014 Oct;31(5):517-29.
10. Freeman TR, Stewart M, Léger D, et al. Natural history of abdominal pain in family practice: longitudinal study of electronic medical record data in southwestern Ontario. *Can Fam Physician*. 2023 May;69(5):341-51.
11. Price SJ, Gibson N, Hamilton WT, et al. Diagnoses after newly recorded abdominal pain in primary care: observational cohort study. *Br J Gen Pract*. 2022 Aug;72(721):e564-70.
12. Keefer L, Drossman DA, Guthrie E, et al. Centrally mediated disorders of gastrointestinal pain. *Gastroenterology*. 2016;150:1408-1419. Available from: <https://theromefoundation.org/wp-content/uploads/centrally-mediated-disorders-of-gastrointestinal-pain.pdf>.
13. Longstreth GF, Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology* 2004;126:1665-1673.

14. Reimerink JJ, van der Laan MJ, Koelemay MJ, et al. Systematic review and meta-analysis of population based mortality from ruptured abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*. 2013;100:1405-1413.
15. Drossman DA. Diagnosing and treating patients with refractory functional gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med*. 1995;123:688-697.
16. Drossman DA. Patients with psychogenic abdominal pain: six years' observation in the medical setting. *Am J Psychiatry*. 1982;139:1549-1557.
17. Leserman J, Drossman DA, Li Z, et al. Sexual and physical abuse history in gastroenterology practice: how types of abuse impact health status. *May 2016 Centrally Mediated Disorders of GI Pain 1417 CNS-PAIN. Psychosom Med*. 1996;58:4-15.
18. Drossman DA, Leserman J, Hu JB. Gastrointestinal diagnosis, abuse history, and effects on health status. *Gastroenterology*. 1996;111:1159-1161.
19. Sperber AD, Morris CB, Greemberg L, et al. Development of abdominal pain and IBS following gynecological surgery: a prospective, controlled study. *Gastroenterology*. 2008;134:75-84.
20. Drossman DA. 2012 David Sun Lecture: helping your patient by helping yourself: How to improve the patient-physician relationship by optimizing communication skills. *Am J Gastroenterol*. 2013;521-528.
21. Drossman DA. Presidential address: gastrointestinal illness and biopsychosocial model. *Psychosom Med*. 1998;60:258-267.
22. Halpert A, Dalton CB, Diamant NE, et al. Clinical response to tricyclic antidepressants in functional bowel disorders is not related to dosage. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:664-671.
23. Gaynor PJ, Gopal M, Zheng W, et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of major depressive disorder and associated painful physical symptoms: a replication study. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:1859-1867.
24. Губська О.Ю., Алексеева В.В., Дудко О.В., Кузьмінець А.А., Божицька О.М., Мафтичук Б.Р. Систематичний огляд досліджень з ефективності біосугестивної терапії в корекції психосоматичних порушень: фокус на розлади кишково-мозкової взаємодії. *Гастроентерологія*. 2023;57(4):75-84. Посилання: [http://www.mif-ua.com/media/uploads/arhiv/gastro/2023/4\(tom%2057\)/MVZ_Gastro-4_\(tom57\)\(zak90\)_2023.pdf](http://www.mif-ua.com/media/uploads/arhiv/gastro/2023/4(tom%2057)/MVZ_Gastro-4_(tom57)(zak90)_2023.pdf); https://www.msmanuals.com/professional/gastrointestinal-disorders/symptoms-of-gastrointestinal-disorders/chronic-abdominal-pain-and-recurrent-abdominal-pain#Evaluation_v887591.

Отримано/Received 10.09.2024

Рецензовано/Revised 16.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.10.2024

UA-DULO-PUB-112024-021 ■

Information about author

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

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

O.Yu. Gubska

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Chronic abdominal pain. A multidisciplinary approach in gastroenterology and psychiatry

Abstract. Background. Chronic abdominal pain syndrome is one of the manifestations of gut-brain interaction disorders, which occupy a significant place among gastrointestinal pathologies, but remain insufficiently recognized in clinical practice. Centrally mediated abdominal pain syndrome (CAPS) is singled out as a specific manifestation of this disorder in modern literature. This disease encompasses a range of gastrointestinal and extra-gastrointestinal symptoms and is closely associated with psychological distress, neurological and psychiatric disorders. Given an increase in stress factors in the modern world and the constant distress of wartime in Ukraine, the diagnosis of CAPS requires from clinicians an understanding of the relationship between the central nervous system and gastrointestinal diseases at each link of the health care system. Purpose: to review publications on the pathogenesis, general principles of diagnosis and treatment of CAPS as an independent nosology in the category of the gut-brain axis disorders (GBAD), as well as to draw attention to the need for a comprehensive psychosomatic approach to the management of patients with this disease. **Materials and methods.** A search was made for articles covering functional gastrointestinal disorders and chronic abdominal pain in domestic and foreign publications. Twenty-five works were used for the period from 1982 to 2024. Among them, 8 % were published in Ukraine, and 92 % — abroad. The publications considered the following topics: chronic abdominal pain as such — 13 articles, diagnosis of functional disorders in the context of surgery — 3 articles, psychosomatic influence on gastrointestinal pathologies — 3 articles, neuromodulation pharmacotherapy —

2 articles, communication and psychotherapeutic strategies in the management of patients with GBAD — 4 articles. **Discussion.** The development of CAPS is caused by central sensitization. Due to the need to exclude organic pathology and in a long-term observation of the patient, as well as due to the association of the diagnosis with mental pathologies, a critical factor is a thorough history collection, focusing on the description of pain. Antidepressants are the basis of pharmacological therapy for CAPS, with tricyclic antidepressants play a leading role due to their pronounced analgesic effect in low doses, but selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors are also important as the drugs of choice in patients with chronic pain and depressive states. The effectiveness of drug treatment is enhanced in comprehensive therapy and combination with psychotherapeutic intervention methods, which should be offered to patients as early as possible. **Conclusions.** CAPS as a representative of the GBAD group is a gastrointestinal pain disorder with a central determinant. Due to the growing clinical prevalence and complexity of this group of diseases, there is an urgent need for a comprehensive approach to their management based on the modern biopsychosocial model. The choice of therapy should include all the features of the occurrence and course of the disease, and psychopharmacological agents and psychotherapeutic interventions chosen should be justified and effective.

Keywords: gut-brain axis disorders; chronic abdominal pain; centrally mediated abdominal pain syndrome; psychosomatic disorders; functional gastrointestinal disorders

УДК 616.36-003.826-008.9:57.088.7:577.112.82

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.4.2024.643>

Абатуров О.Є., Нікуліна А.О.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Посттрансляційні модифікації гістонів, що пов'язані з розвитком метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. Частина 2. Метилування гістонів

Резюме. На основі аналізу літературних джерел баз даних Pubmed, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE автори статті висвітлюють істотну роль епігенетичних модуляцій у патогенезі метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки. Наведено загальні положення стосовно посттрансляційних модифікацій гістонів, які пов'язані з розвитком метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки, а саме особливостей їх метилування, посттрансляційних модифікацій метилування лізинових залишків (сайтів H3K4, H3K27, H3K36, H3K79, H4K20, H3K23, H3K63 та H4K12), аргінінових залишків (сайтів H2AR3, H4R3, H3R2, H3R8 і H3R26). Метилування та деметилування гістонів, опосередковуючи експресію ключових генів, що беруть участь в обміні вуглеводів та ліпідів, визначають як виникнення, так і розвиток стеатозу, запалення та фіброзу печінки у хворих на метаболічно асоційовану жирову хворобу печінки. Метильовані маркери H3K9, H3K27, H4K20 гістонів пов'язані з упакованим гетерохроматином і репресією транскрипції генів, тоді як метильовані маркери H3K4, H3K36, H3K79 гістонів — з активацією транскрипції генів. Метилування лізинових або аргінінових залишків гістонів здійснюється метилтрансферазами, які використовують S-аденозилметіонін як донорську молекулу. Метильований сайт аргінінового залишку може бути представлений монометильованим, асиметрично диметильованим або симетрично диметильованим маркером, тоді як видалення метилування лізинового маркера опосередковується деметилазами. Автори наводять дані, що при метаболічно асоційованій жировій хворобі печінки основними сайтами, у яких спостерігається аберантне метилування, є H3K4, H3K9, H3K27, H4R3, H3R8, H2AR3. Ідентифіковано кілька генів гістонових метилтрансфераз та гістонових деметилаз, які диференціально експресуються у хворих з метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки та здорових людей. Автори наголошують, що ферменти, які беруть участь у процесах метилування та деметилування гістонів, є мішенями майбутніх лікарських засобів, що, безумовно, поліпшить майбутню ефективність медикаментозної терапії у хворих на метаболічно асоційовану жирову хворобу печінки.

Ключові слова: ожиріння; метаболічно асоційована жирова хвороба печінки; метилування гістонів

Вступ

На сьогодні встановлено, що епігенетичні модуляції відіграють істотну роль у патогенезі метаболічних захворювань, зокрема метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки (МАЖХП). Метильовані маркери H3K9, H3K27, H4K20 гістонів пов'язані з упакованим гетерохроматином і репресією транскрипції генів, тоді як метильовані маркери H3K4, H3K36, H3K79 гістонів — з сухроматином та активацією транскрипції генів.

Метилування та деметилування гістонів, опосередковуючи експресію ключових генів, що беруть участь в обміні вуглеводів та ліпідів, визначають як виникнення, так і перебіг МАЖХП. Вважають, що ферменти, що беруть участь у процесах метилування та деметилування, є мішенями майбутніх лікарських засобів, які, поза сумнівом, поліпшать ефективність медикаментозної терапії у хворих на МАЖХП [1–5]. Однак у науковій літературі системні огляди, присвячені особливостям метилуван-

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

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

Для кореспонденції: Нікуліна Анна Олексіївна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра педіатрії 1 та медичної генетики, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; тел.: +380 (99) 978-16-59

For correspondence: Anna Nikulina, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Volodymyr Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; phone: +380 (99) 978-16-59

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

ня гістонів у хворих на МАЖХП, представлені поодинокими роботами. У цьому огляді літератури нами надані сучасні уявлення стосовно впливу метилювання гістонів на розвиток стеатозу, запалення та фіброзу печінки у хворих на МАЖХП.

Особливості метилювання гістонів при МАЖХП

Ідентифіковано декілька генів гістонових метилтрансфераз (histone methyltransferase — HMT) та гістонових деметилаз (histone demethylase — HDM), які диференціально експресуються у хворих на МАЖХП та здоро-

вих людей [1]. У людини найбільш вивченими є HMT та HDM, що забезпечують метилювання гістонів (рис. 1).

Характер зміни стану сайтів метилювання гістонів у хворих на МАЖХП наведений у табл. 1.

Посттрансляційні модифікації метилювання лізинових залишків Модифікації метилювання сайту H3K4

Моно-, ди- та триметилювання гістону H3 лізину 4 (H3K4me1, H3K4me2, H3K4me3) маркують активні енхансери. Еухроматин високо маркований активними мітками H3K4me2 і H3K4me3. Гістонові метилтранс-



Рисунок 1 — Сайт-специфічні метилтрансферази та деметилази гістону H3 людини [4]

Таблиця 1 — МАЖХП-асоційовані сигнатури метилювання гістонів [3, 5]

Епігенетичний регулятор (райтер)	Модифікація гістонів (маркер)	Ефект
Метилювання		
KMT1B/SUV39h2	H3K9me3	Полегшення перебігу стеатозу печінки шляхом пригнічення транскрипції гена <i>SIRT1</i>
KMT2A/MLL1	H3K4me1	Індукція гена <i>PPARG2</i> , що бере участь у розвитку стеатозу
KMT2D/MLL4	H3K4me1	Індукція гена стеатозу <i>PPARG2</i> та експресії профіброзних генів
KMT2G/ASH1	H3K4me3	Індукція експресії профіброзних генів
PRMT5	Симетричне диметилювання H4R3, H3R8, H2AR3	Інгібування транскрипції гена <i>PRMT5</i> , що призводить до підвищення рівня тригліцеридів у печінці
Деметилювання		
KDM1A/LSD1	H3K4me1/2, H3K9me1/2	Посилення стеатозу печінки та запалення
KDM3A/JHDM2A	Деметилювання H3K9	Зниження рівня KDM3A/JHDM2A посилює стеатоз печінки через модулювання експресії генів <i>PPARA</i>
KDM3C/JMJD1C	Деметилювання H3K9	Підвищення рівня тригліцеридів у тканині печінки та сироватці крові шляхом активації генів ліпогенезу
KDM4A/JHDM3A, KDM4B/JMJD2B, KDM4C/JHDM3C	Деметилювання H3K9me	Шлях SREBP2-KDM4 призводить до підтримки стану спокою зірчастих клітин печінки (hepatic stellate cell — HSC) шляхом стимулювання транскрипції miR-29
KDM4B/JMJD2B	Деметилювання H3K9	Підвищення активності синтезу PPAR-γ та експресії генів-мішеней, продукти яких беруть участь у поглинанні жирних кислот
KDM4D/JMJD2D	Деметилювання H3K9me1	Індукція фіброзу печінки шляхом активації сигнальних шляхів фактора транскрипції NF-κB. Сприяння прогресуванню гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК)
PHF2/JHDM1E	Деметилювання H3K9me2	Запобігання ліпотоксичності шляхом посилення активності SCD
KDM6B/JMJD3	Деметилювання H3K27me3	Специфічна для печінки регуляція KDM6B зменшує окиснення жирних кислот і призводить до розвитку МАЖХП. Зниження експресії гена KDM6B посилює активацію HSC та сприяє розвитку фіброзу печінки
KDM7A/JHDM1D	Деметилювання H3K9me2, H3K27me2	Індукція стеатозу печінки шляхом підвищення експресії DGAT2

Примітки: *DGAT2* (diacylglycerol O-acyltransferase 2) — діацилгліцерол O-ацилтрансфераза 2; *NF-κB* (nuclear factor kappa B) — ядерний фактор транскрипції каппа B; *PPARG2* (peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2) — γ-рецептор 2, що активується пероксисомним проліфератором; *PRMT5* (protein arginine methyltransferase 5) — протеїн метилтрансфераза аргініну 5; *SCD* (stearoyl-CoA desaturase) — стеаройл-КоА десатураза; *SIRT1* (sirtuin 1) — сиртуїн 1.

сфери KMT2C/MLL3, KMT2D/MLL4 та KMT2G/ASH1 каталізують формування метильованих маркерів сайту H3K4. Наявність метильованих маркерів сайту H3K4 відображає врівноважений та/або активний статус енхансерів, що беруть участь у промотор-енхансерних комунікаціях [6]. Метильовані маркери сайту H3K4 і H3K4-метилтрансферази відіграють критичну роль у розвитку стеатозу і фіброзу печінки у хворих на МАЖХП, оскільки розвиток МАЖХП супроводжується значним посиленням експресії генів метилтрансфераз KMT2A/MLL1, KMT2D/MLL4, KMT2G/ASH1 [5, 7].

Активізація надмірним харчуванням метилтрансферази KMT2D/MLL4 індукує розвиток стеатозу у мишей за рахунок активації гена *PPARG2*. Встановлено, що надмірне харчування посилює рекрутування KMT2D/MLL4 до ділянки промотора гена *PPARG2*. Рекрутування KMT2D/MLL4 призводить до збільшення монометильованого сайту H3K4 і встановлення маркера

H3K4me1, що індукує транскрипцію гена *PPARG2*. Протеїн PPAR γ 2 індукує гени-мішені, як-от гени ліпопротеїніпази (lipoprotein lipase — LPL) та транслокази жирних кислот (fatty acid translocase/cluster of differentiation 36 — FAT/CD36), які беруть участь у поглинанні жирних кислот гепатоцитами; моноацилгліцерин О-ацилтрансферази 1 (monoacylglycerol O-acyltransferase 1 — MOGAT1), що синтезує діацилгліцерини; білка, пов'язаного з диференціюванням жирової тканини (adipose differentiation-related protein — ADRP) і жироспецифічного протеїну 27 (fat specific protein 27 — FSP27), які беруть участь у накопиченні тригліцеридів у ліпідних краплях та інших процесах. Надмірна активація експресії гена *PPARG2* сприяє посиленню ліпогенезу *de novo* та розвитку як стеатозу печінки, так і ожиріння (рис. 2) [8–10].

Розвиток МАЖХП супроводжується посиленням експресії генів H3K4-метилтрансфераз та збільшенням представництва метильованих маркерів сайту H3K4

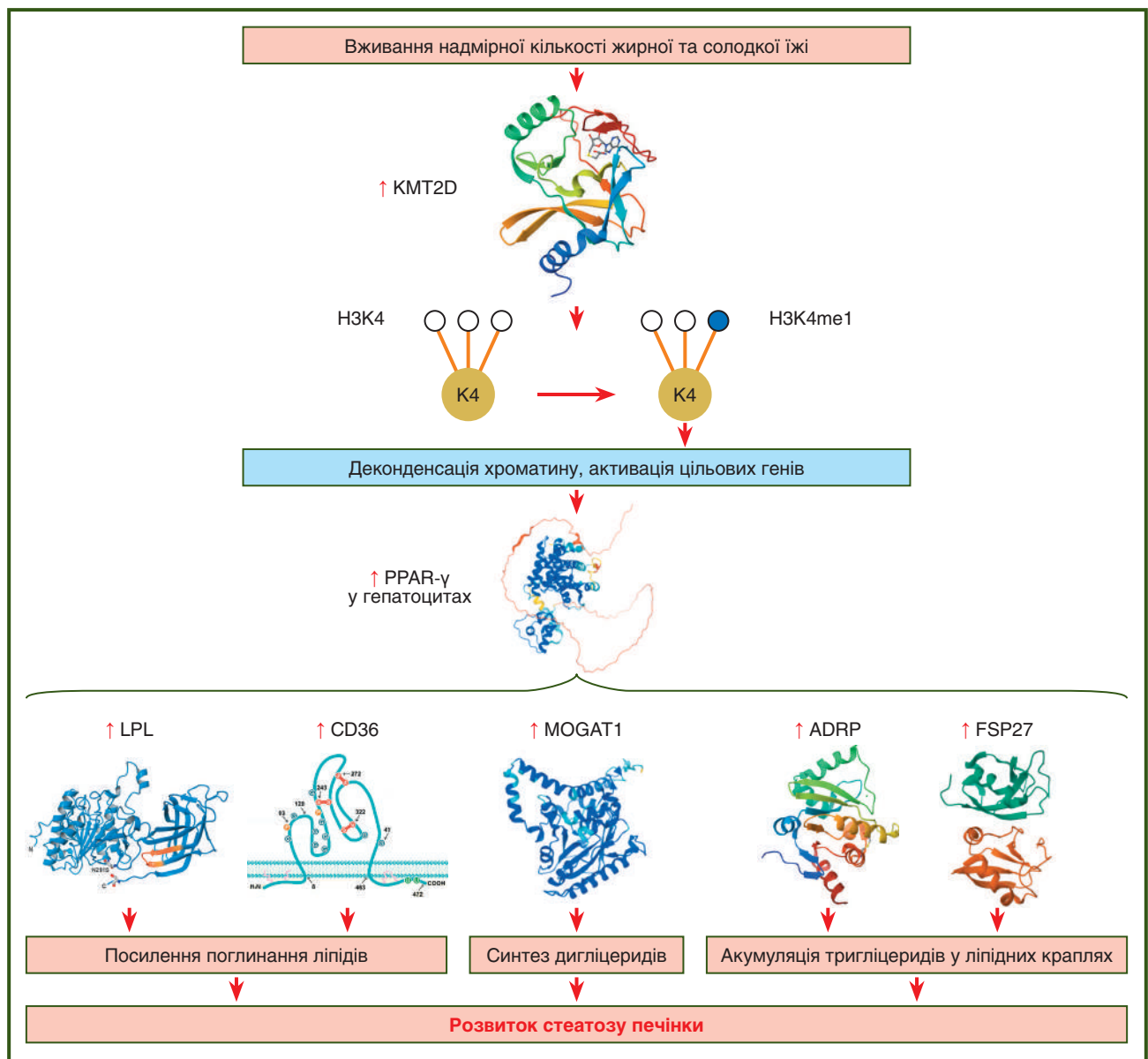


Рисунок 2 — Роль метильованого сайту H3K4 в розвитку стеатозу печінки у хворих на МАЖХП

(H3K4me2, H3K4me3) в ділянці проксимального промотора гена еластину, генів колагенів *Col1a1*, *Col1a2* HSC після стимуляції трансформуючим фактором зростання $\beta 1$ (transforming growth factor beta 1 — TGF- $\beta 1$) [11]. Активація гена гістонової метилтрансферази KMT2G/ASH1 супроводжує процес трансдиференціювання первинних HSC. Продемонстровано, що KMT2G/ASH1 безпосередньо зв'язується з регуляторними ділянками профіброзних генів α -актину гладком'язових міоцитів 2 (actin alpha 2, smooth muscle — ACTA2/ α -SMA), α -ланцюга 1 колагена I типу (collagen type I alpha 1 chain — COL1A1), тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1 — TIMP1) і позитивно впливає на їх експресію [12–14]. Деплеція KMT2G/ASH1 сприяє зниженню експресії фіброгенного гена [15].

Вплив посттрансляційних модифікацій (ПТМ) метилювання сайту H3K4 на розвиток фіброзу печінки у хворих на МАЖХП наведено на рис. 3.

Модифікації метилювання сайту H3K9

Модуляція рівня представництва маркерів H3K9me2, H3K9me3 відіграє важливу роль у патогенезі МАЖХП, регулюючи доступність енансерів генів [16]. Формування доменів гетерохроматину, що ініціюється залученням ферментів, які модифікують гістони, у місця нуклеації, характеризується триметилюванням лізинового залишку в положенні 9 молекули гістону H3 (H3K9me3). Взаємодія конститутивного центромерного білка B (centromere protein B — CENP-B), який є єдиним компонентом центромерного хроматину, що створює специфічні послідовні контакти з ДНК, сприяє рекрутингу гістонової метилтрансферази KMT1B/SUV39H2, яка генерує репресивний маркер H3K9me3.

У свою чергу, маркери H3K9me3 підтримують асоціацію хроматину з гістоновою метилтрансферазою KMT1B/SUV39H2, сприяючи подальшому метилюванню інших сайтів H3K9 та посилюючи репресивне середовище [17]. Формування маркера H3K9me3 є головним етапом метилювання ДНК. Маркери H3K9me3, H3K36me3, H4R3me2 є основними сайтами, які рекрутують ДНК-метилтрансферази *de novo*, тоді як наявність сайту H3K4me3 перешкоджає вербуванню цих модифікаторів ДНК, зокрема DNMT3a. Так, маркер H3K9me3, взаємодіючи з ADD (Atrx-Dnmt3-Dnmt3l) доменом, рекрутує ДНК-метилтрансферази *de novo* DNMT3A та DNMT3B [18, 19]. Гістонова модифікація H3K9me3 обумовлює рекрутування не тільки ДНК-метилтрансфераз *de novo*, але й гетерохроматинового протеїну 1 (heterochromatin protein 1 — HP1), а також факторів сплайсингу. Протеїни HP1, зв'язавшись із сайтом H3K9me3, можуть рекрутувати всі U2 малі ядерні рибонуклеопротеїнові частинки (small nuclear ribonucleoprotein particle — snRNP), а HP1 α (chromobox 5/heterochromatin protein 1 — CBX5/HP1) та HP1 β — і сплайсингові фактори 1 і 2 (SRSF1 та SRSF3), субодиницю 1 сплайсингового фактора 3B (splicing factor 3B, subunit 1 — SF3B1), що знижує ймовірність включення альтернативних екзонів [20, 21].

Розвиток МАЖХП супроводжується зниженням активності райтера H3K9me3 KMT1B/SUV39H2 і ластика H3K9me3 KDM3A/JHDM2A та підвищенням активності ластиків H3K9me3, як-от KDM3C/JMJD1C, KDM4A/JHDM3A, KDM4B/JMJD2B, KDM4C/JHDM3C, KDM4D/JMJD2D, PHF2/JHDM1E. Ключову роль у динамічному процесі метилювання сайту H3K9 під час розвитку МАЖХП відіграє KDM4B/JMJD2B. Однак у підтримці динамічного балансу метилювання репре-

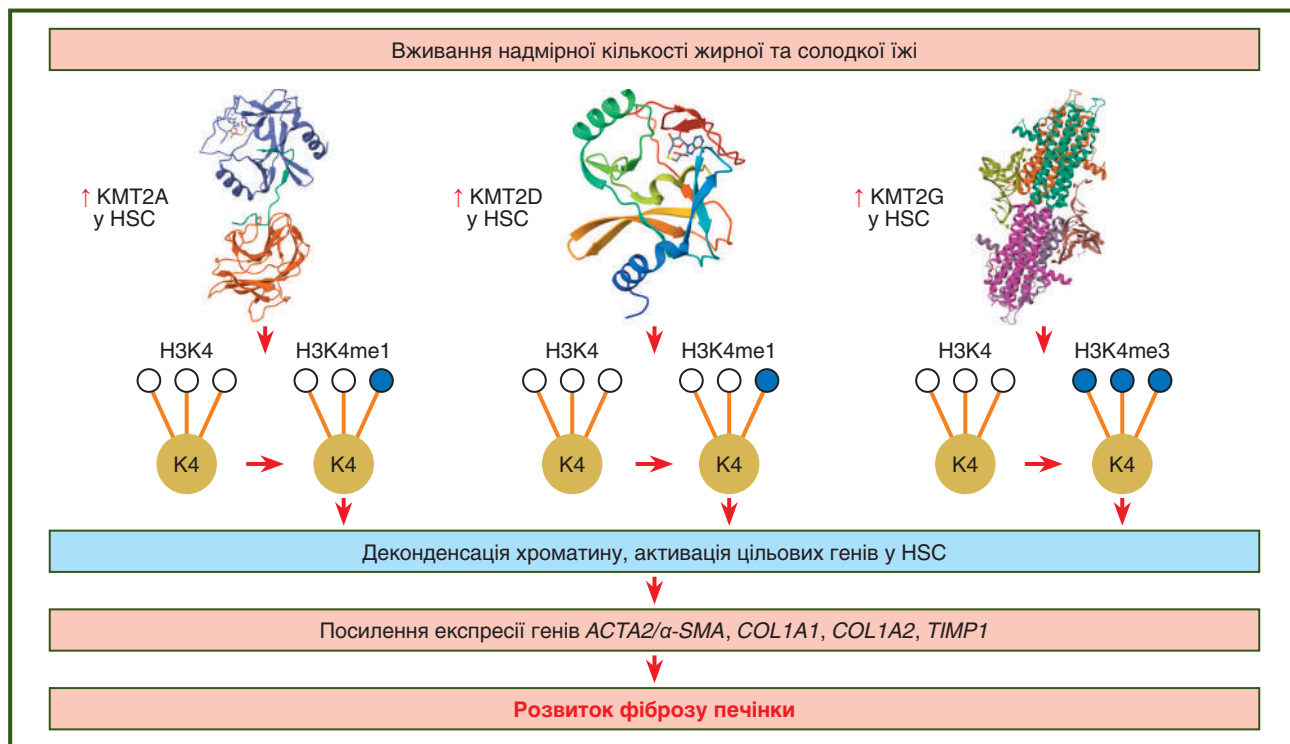


Рисунок 3 — Роль метилювання сайту H3K4 в розвитку фіброзу печінки у хворих на МАЖХП

сивного сайту H3K9 також беруть участь лізиндеметилази KDM3A/JHDM2A, KDM3C/JMJD1C, KDM4A/JHDM3A, KDM4C/JHDM3C, KDM4D/JMJD2D, PHF2/JHDM1E, KDM7A/JHDM1D. Лізиндеметилази KDM3A/JHDM2A, KDM3C/JMJD1C характеризуються 50% гомологією і здатністю видаляти диметильні і монOMETильні мітки з H3K9 і H4R3 і, меншою мірою, негістонових білків [5].

Встановлено, що пролонговане використання дієти з високим вмістом жирів (high-fat diet — HFD) викликає розвиток стеатозу печінки, який супроводжується аберантним представництвом епігенетичних маркерів H3K9me2, H3K9me3 у регіоні гена α -рецептора, що активується пероксисомним проліфератором (peroxisome proliferator-activated receptor α — PPAR- α) у гепатоцитах. Вважають, що медикаментозне управління формуванням маркерів H3K9me3 є потенційно новою стратегією профілактики та лікування МАЖХП [22].

Роль KDM3A/JMJD1A в розвитку МАЖХП

Лізиндеметилаза KDM3A/JMJD1A є представницею субсімейства гістондеметилаз JmjC, яка специфічно видаляє моно- або диметильні мітки з сайту H3K9 і таким чином сприяє активації експресії генів. Лізиндеметилаза KDM3A/JMJD1A активно каталізує деметилування транскрипційно репресивного монOMETильованого маркера H3K9me1 і слабо деметилує диметильований маркер H3K9me2 [23, 24]. Показано, що дефіцит лізиндеметилази KDM3A/JMJD1A індукує розвиток метаболічного синдрому, зокрема сприяючи гіперліпідемії та ожирінню. Фенотипи *Kdm3a*-дефіцитних мишей включають дефекти сперматогенезу, метаболізму ліпідів, визначення статі та активності стовбурових клітин [25]. У мишей з нокаутом гена *Kdm3a* відзначається збільшення представництва маркера H3K9me2 в ділянці промотора гена *PPARA* в гепатоцитах, яке супроводжується зниженням рівня експресії цього гена та його генів-мішеней, що беруть участь у метаболізмі ліпідів, включно з окисненням жирних кислот [25, 26]. У мишей з делецією гена *PPARA* рееструють високе накопичення тригліцеридів у гепатоцитах [27]. Серед факторів транскрипції ядерних рецепторів рецептор PPAR- α високо експресується в печінці, де він діє як основний транскрипційний регулятор активності генів, які беруть участь у метаболізмі ліпідів, і, виконуючи функції харчового сенсора, модулює швидкість біосинтезу та катаболізму вільних жирних кислот. Експресія гена *PPARA* у печінці негативно корелює з тяжкістю стеатозу, наявністю стеатогепатиту та фіброзу печінки [28].

У мишей з дефіцитом білка *Kdm3a* спостерігається накопичення великих крапель жиру в жировій тканині, м'язах і печінці, а також гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія, гіперінсулінемія та гіперлептинемія (рис. 4) [25].

Згідно з результатами транскрипційного аналізу, рецептори PPAR- α у печінці регулюють транспорт жирних кислот, пероксисомальне та мітохондріальне β -окиснення, ліполіз та впливають на продукцію аполіпопротеїнів [29]. Активація PPAR- α відіграє центральну роль

у детоксикації вільних жирних кислот шляхом транскрипційної модуляції експресії більшості ключових генів, які беруть участь у катаболізмі жирних кислот [30]. Експресія гена рецептора *PPARA* в печінці обернено корелює з тяжкістю стеатогепатиту, а гістологічне поліпшення стану тканини печінки пов'язане зі збільшенням експресії гена рецептора *PPARA* та його цільових генів [26, 31].

Експресія гена *PPARA* впливає на розвиток фіброзу печінки за допомогою колаген-асоційованого шляху. Так, PPAR- α активує фіброгенез у хворих на МАЖХП через дерматопонтин (dermatopontin — DPT), який бере участь у фіброгенезі та відкладенні колагену. Експресія гена дерматопонтину знижується при активації PPAR- α [32, 33]. Показано, що DPT збільшує експресію генів протеїнів позаклітинного матриксу (extracellular matrix — ECM) *COL6A3*, *ELN*, *MMP9*, *TNMD*, а також прозапальних інтерлейкінів IL-6, IL-8 та цитокіну TNF в адипоцитах вісцеральної жирової тканини людини [29, 34]. Було виявлено збільшення експресії дерматопонтину при фіброзі печінки, а регрес фіброзу після шунтування шлунка корелював зі зниженням експресії дерматопонтину. Активація PPAR- α знижує експресію дерматопонтину через трансрепресивний механізм, що впливає на шлях Klf6/TGF β 1 (рис. 5) [32].

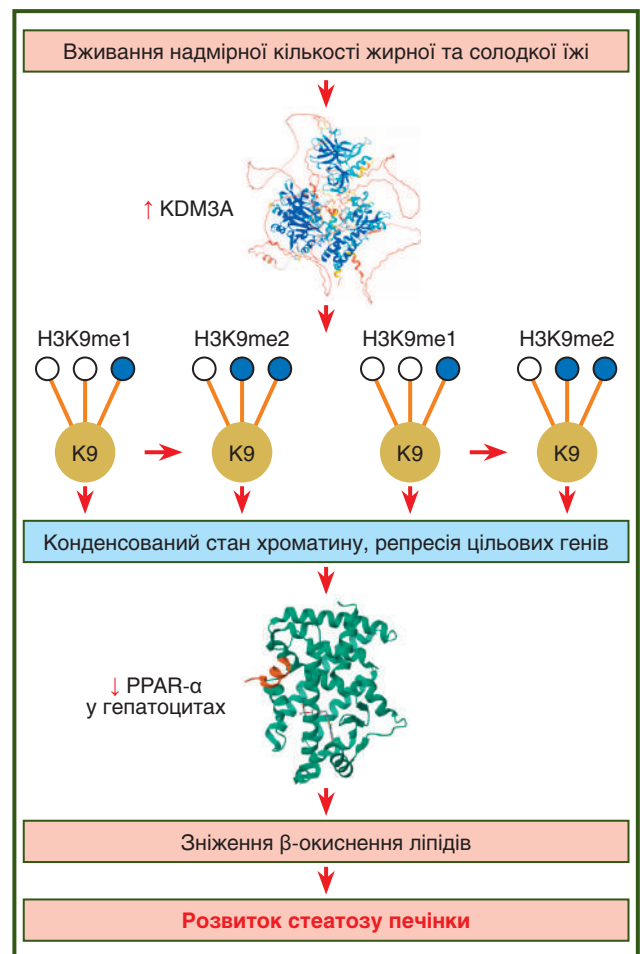


Рисунок 4 — Роль KDM3A в розвитку стеатозу печінки у хворих на МАЖХП

Таким чином, дерматопоптин може бути цінною мішенню для контролю над розвитком фіброзу печінки. Згідно з результатами доклінічних моделей фармакологічна активація PPAR- α має профілактичний та лікувальний вплив на розвиток стеатогепатиту завдяки активації печінкового транспорту, окиснення та метаболізму ліпідів [31].

Зниження активності рецепторів PPAR- α супроводжується, крім пригнічення транспорту та окиснення ліпідів, посиленням генерації активних кисневмісних метаболітів у гепатоцитах, продукції прозапальних цитокінів імунними клітинами печінки, сприяючи прогресуванню МАЖХП [31].

Необхідно відзначити, що рецептор PPAR- α також взаємодіє та регулює активність епігенетичних ферментів DNMT1, TET, KDM6B/JMJD3 та SIRT1 [24].

Роль KDM3C/JMJD1C в розвитку МАЖХП

У відповідь на вживання продуктів харчування лізиндеметилаза KDM3C/JMJD1C фосфорилується за T^{S05} комплексом mTOR і деметилує маркери H3K9me1,

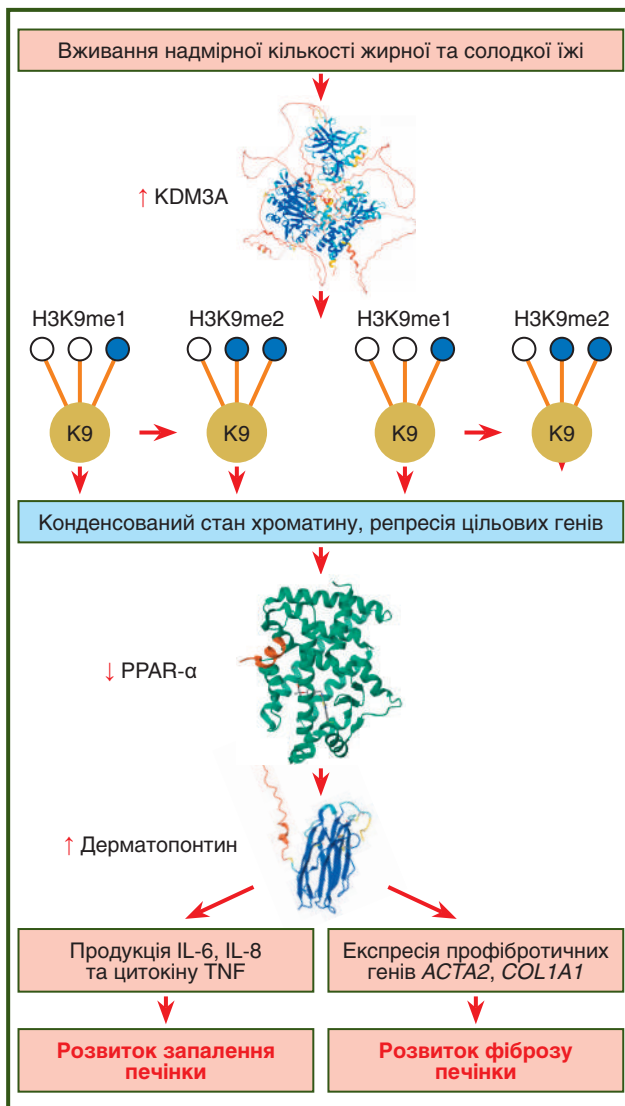


Рисунок 5 — Роль KDM3A в розвитку запалення та фіброзу печінки у хворих на МАЖХП

H3K9me2, що призводить до підвищення рівня доступності генів факторам транскрипції, сприяючи активації транскрипції генів *FASN*, *ACC1*, *SREBF1c*. Показано, що лізиндеметилаза KDM3C/JMJD1C посилює ліпогенез *de novo*, що забезпечує підвищення вмісту тригліцеридів у клітинах печінки та сироватці крові (рис. 6) [35].

Роль KDM4B/JMJD2B в розвитку МАЖХП

Пролонгована HFD індукує підвищення експресії лізиндеметилази 4B (KDM4B/JMJD2B) та сприяє залученню KDM4B/JMJD2B до елемента відповіді рецептора X печінки (liver X receptor response element — LXR або LXRE) в промоторній ділянці цільового гену нуклеарного печінкового α -рецептора X (nuclear receptor subfamily 1 group H member 3/liver X receptor alpha — NR1H3/LXR α) поблизу LXRE та промоторної ділянки гену *PPARG2*. Збільшення представництва KDM4B/JMJD2B в цих регіонах обумовлює зниження представництва репресивних маркерів H3K9me2 і H3K9me3 в ділянці регуляторних елементів генів *NR1H3/LXR α* й *PPARG2* у тканині печінки.

Зменшення рівня представництва маркерів H3K9me2 і H3K9me3 призводить до активації LXR α -залежних ліпогенних генів гепатоцитів. Активований лігандом печінковий X-рецептор NR1H3/LXR α посилює експресію печінкових ліпогенних генів, що призводить до накопичення тригліцеридів у гепатоцитах та індукує розвиток стеатозу печінки [36]. Рекрутування до промоторної ділянки гену *PPARG2* лізиндеметилази KDM4B/JMJD2B стимулює його експресію та пов'язану з ним експресію цільових генів. Рецептори PPAR- γ 2 є ключовими регуляторами ліпідного обміну в гепатоцитах, який модулює активність генів, що беруть участь в імпорті вільних жирних кислот і ліпогенезі *de novo*, як-от

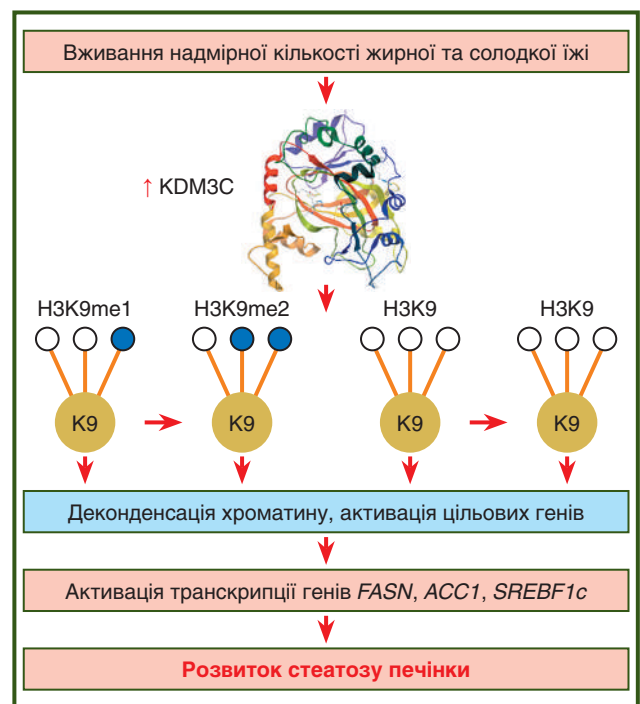


Рисунок 6 — Роль KDM3C в розвитку стеатозу печінки у хворих на МАЖХП

гени *FAT/CD36*, протеїну, що зв'язує жирні кислоти (fatty acid binding protein — FABP), білка 1c, що зв'язує регуляторний елемент стеролу (sterol regulatory element binding protein 1c — SREBP1c), синтази жирних кислот (fatty acid synthase — FASN), ацетил-КоА-карбоксилази 1 (acetyl-CoA carboxylase 1 — ACC1), що призводить до збільшення вмісту тригліцеридів у печінці [37–39].

Активації гена *PPARG2* також сприяє метилюванню сайту H3K4.

Таким чином, аберантне триметилювання сайтів H3K4 та H3K9 гена *PPARG2* сприяє поглиннанню ліпідів та акумуляції тригліцеридів у гепатоцитах, що зумовлює розвиток стеатозу печінки та прогресування МАЖХП (рис. 7) [40].

Профілювання печінкового транскриптому мишей з експериментальною МАЖХП, що індукована HFD, виявило змінену експресію генів, які кодують гістонові лізиндеметилази, протеїни, що містять домен jumonji C і регулюють триметилювання сайту H3K9me3 [22].

Роль KDM4D/JMJD2D в розвитку МАЖХП

Деметилаза KDM4D/JMJD2D, рівень активності якої індукується HFD, посилює експресію образ-розпізна-

вальних рецепторів шляхом специфічного деметилювання маркерів H3K9me2/3 в зірчастих клітинах печінки [39], сприяючи індукції запального процесу та розвитку фіброзу. Продемонстровано, що KDM4D/JMJD2D, каталізуючи дидеметилювання маркера H3K9me2, сприяє експресії гена рецептора *TLR4* на HSC. Активація TLR4 призводить до збудження NF-κB, який індукує розвиток запалення та фіброгенезу в печінці. Надекспресія KDM4D/JMJD2D в HSC підтверджена на трьох різних моделях фіброзу в експериментальних тварин і у фіброзних тканинах печінки людини, тоді як нокаут гена *Kdm4d* пригнічував прогресування фіброзу (рис. 8) [4].

Лізиндеметилаза KDM4D/JMJD2D, інгібуючи активність р53-асоційованого сигнального шляху, сприяє проліферації клітин. Вважають, що за рахунок інгібування пухлинного супресора р53 лізиндеметилаза KDM4D/JMJD2D сприяє розвитку ГЦК печінки [42, 43].

Роль PHF2/JHDM1E в розвитку МАЖХП

Розвиток МАЖХП супроводжується підвищенням активності експресії гена лізиндеметилази *PHF2/JHDM1E*, яка деметилює репресивний маркер H3K9me2. Ймовірно, індукція експресії гена лізин-

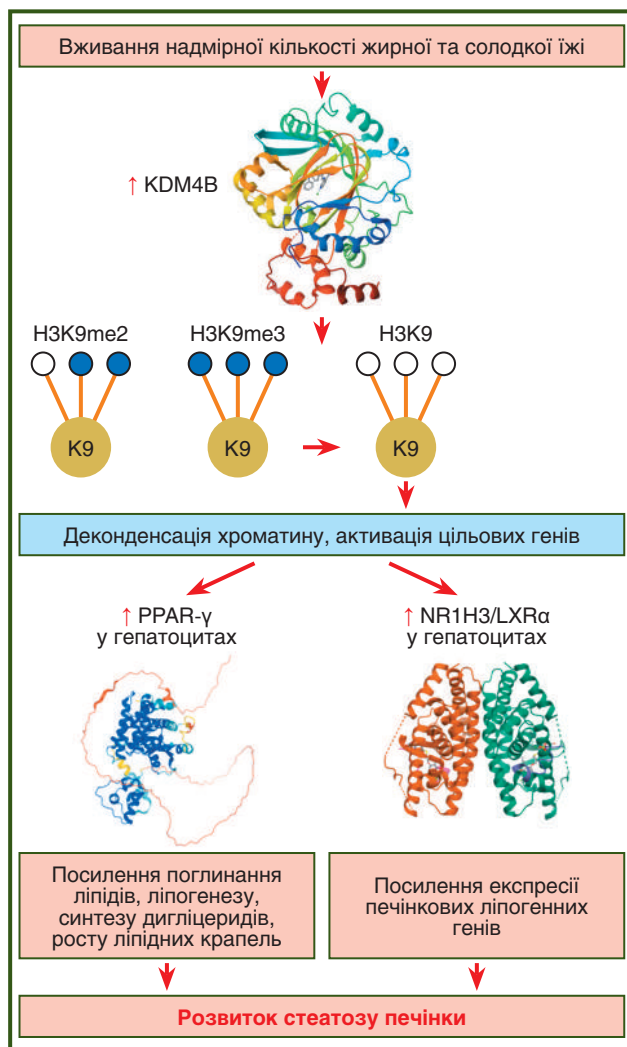


Рисунок 7 — Роль KDM4B у розвитку стеатозу печінки у хворих на МАЖХП

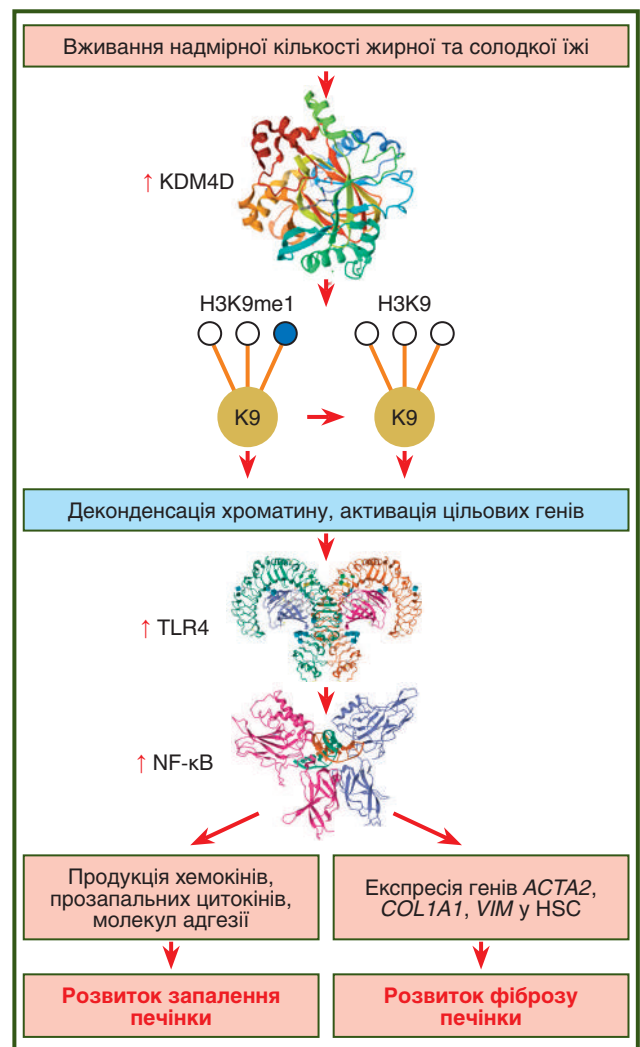


Рисунок 8 — Роль KDM4D у розвитку запалення та фіброзу печінки у хворих на МАЖХП

деметиلاзи PHF2/JHDM1E обумовлена впливом надмірного споживання їжі. Згідно з результатами дослідження Julien Bricambert та співавт. [44], гістонова лізиндеметилаза рослинного гомеодомена пальця 2 (plant homeodomain finger 2 — PHF2) являє собою коактиватор транскрипції вуглевод-реагуючого елемент-зв'язуючого білка (carbohydrate-responsive element-binding protein — ChREBP), також відомого як білок, подібний до MLX-взаємодіючого протеїну (MLX-interacting protein — MLXIPL). Фактор транскрипції ChREBP, який активізується метаболітами глюкози та фруктози, як-от ксилулозо-5-фосфат і глюкозо-6-фосфат, незалежно від інсуліну, є основним позитивним регулятором ліпогенезу. Активація фактора транскрипції ChREBP призводить до посилення експресії ліпогенних генів, як-от *ACC1*, *FASN*, *ELOVL6* і *SCD1*. У мишей з глобальним дефіцитом фактора ChREBP (ChREBPKO) спостерігається зниження експресії гліколітичних та ліпогенних генів у печінці та синтезу тригліцеридів при годуванні експериментальних тварин дієтою з високим вмістом вуглеводів [45–47]. У мишей із надекспресією гена *Chrebp* на тлі годування звичайною дієтою відзначається розвиток стеатозу печінки у супроводі нормального рівня гліке-

мії та відсутності ознак інсулінорезистентності. І навіть при переведенні цих мишей на HFD надекспресія гена *Chrebp* проявляється виключно стеатозом печінки без ознак запалення тканини печінки та інсулінорезистентності [44]. Водночас продемонстровано, що глюкозо-сенситивний фактор транскрипції ChREBP діє як онкоген, збільшуючи ймовірність розвитку ГЦК [48].

У хворих на МАЖХП підвищення рівня експресії гена *ChREBP* у гепатоцитах спостерігається тільки в тих випадках, коли рівень стеатозу в біоптатах печінки перевищував 50 %, і, що цікаво, розвиток тяжкої інсулінорезистентності супроводжувався зниженням активності експресії гена *ChREBP* [44]. Вважають, що PHF2-опосередковане посилення експресії гена *ChREBP* знижує ймовірність розвитку стеатогепатиту та інсулінорезистентності. Ймовірно, протективний ефект суперекспресії гена *PHF2/JHDM1E* обумовлений тим, що ця лізиндеметилаза індукує продукцію стеароїл-КоА десатурази, яка каталізує десатурацію насичених жирних кислот до мононенасичених жирних кислот, які мають здатність запобігати ліпотоксичності [44].

Таким чином, активація гена *ChREBP* здійснюється шляхом зняття репресивного маркера H3K9me2 в ділянці промотора цього гена. Така PHF2-опосередкована активація гена *ChREBP* сприяє ліпогенезу, що призводить до розвитку стеатозу печінки, який не індукує розвиток запалення та інсулінорезистентності (рис. 9) [44, 49].

Крім того, PHF2 активує транскрипційний фактор NFE2L2 (NFE2 як bZIP transcription factor 2), що викликає біосинтез глутатіону, захищаючи печінку від окиснювального стресу та фіброгенезу у відповідь на ожиріння, викликане надмірним харчуванням [44].

Роль KDM1A/LSD1 в розвитку МАЖХП

У підтримці оптимального рівня метилювання сайтів H3K4 і H3K9 також бере участь гістонова лізиндеметилаза KDM1A/LSD1, яка видаляє моно- чи диметильовані маркери H3K4me або H3K9me, викликаючи відповідну репресію або активацію експресії генів [50, 51]. Відомо, що збагачення монометильованим маркером лізину 4 гістону H3 (H3K4me1) є основною хроматиною ознакою, яка свідчить про активність транскрипції, а метилювання сайту H3K9 асоційоване з репресією транскрипції генів. Лізиндеметилаза KDM1A/LSD1 підтримує оптимальний статус метилювання в ділянці енхансера генів як у недиференційованих, так і в комітованих клітинах [52]. Встановлено, що у хворих на МАЖХП відзначається вірогідне посилення експресії гена *KDM1A/LSD1*, яке пов'язане з прогресуванням стеатозу та запалення печінки. В експерименті продемонстровано, що HFD індукує посилення експресії гена *KDM1A/LSD1*. Підвищення експресії гена *KDM1A/LSD1* пов'язане з активацією гепатоцитарних генів, що беруть участь у ліпідному обміні (*FASN*, *ACCα*, *CD36*) та запальній реакції (*TNFα*, *CXCL10*, *CCL2*). Більш того, дефіцит Kdm1a призводить до суттєвого зниження акумуляції ліпідних крапель у печінці та ступеня інфільтрації прозапальними клітинами тканини печінки й тяжкості фіброзу (рис. 10) [53].

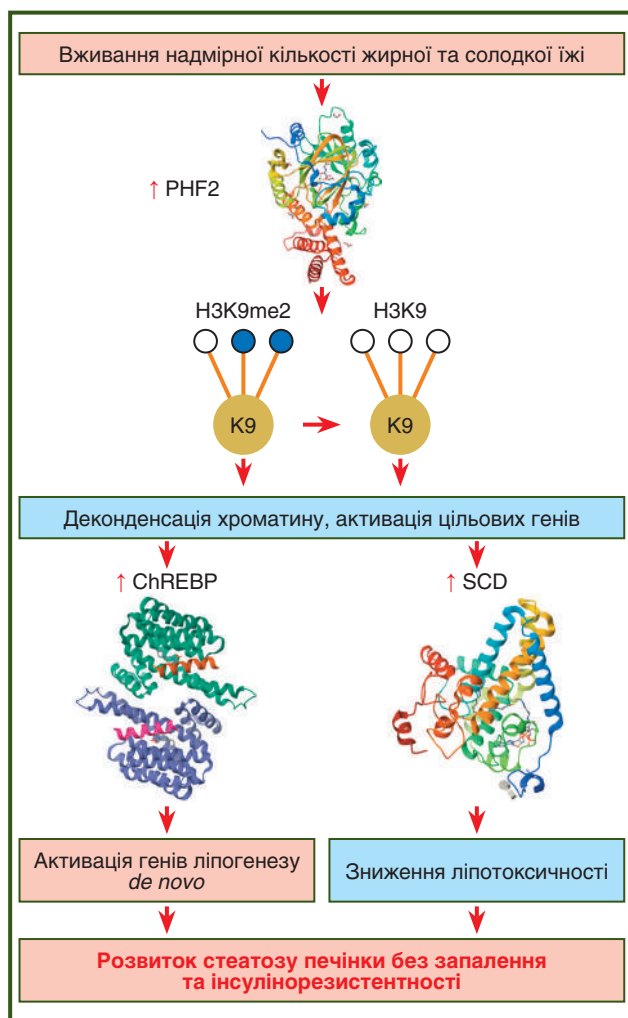


Рисунок 9 — Роль PHF2 у розвитку стеатозу печінки у хворих на МАЖХП

Модифікації метилювання сайту H3K27

Лізин-специфічна лізиндеметилаза 6B (KDM6B), також відома як білок 3, що містить домен jumonji (JMJD3), є лізиндеметилазою маркера H3K27me3 [54]. Великі за протяжністю острівці CpG, які марковані H3K27me3, характерні для промоторів типу III. Промотори цього типу представлені в генах, що беруть участь у регуляції розвитку та диференціювання клітин [55–57]. Лізиндеметилаза KDM6B/JMJD3 бере участь у захворюваннях, пов'язаних з метаболічними порушеннями, включно з цукровим діабетом II типу та МАЖХП [58].

Роль EZH2 та KDM6B/JMJD3 у розвитку МАЖХП

Продемонстровано, що розвиток МАЖХП супроводжується зниженням експресії гена гістонової лізиндеметилази *KDM6B/JMJD3*, яка деметилює репресивний маркер H3K27me3, сформований енхансером гомолога 2 *zeste* (enhancer of *zeste* homolog 2 — EZH2) полікомбового репресивного комплексу 2 (polycomb repressive complex 2 — PRC2), що являє собою хроматин-асоційовану метилтрансферазу, яка каталізує триметилювання лізину 27 на гістоні H3. У хворих із фіброзом печінки спостерігається підвищена експресія EZH2 з одночасним збільшенням його основного субстрату H3K27me3 у геномі HSC. Підвищення рівня продукції EZH2 обумовлено впливом TGF- β . Комплекс PRC2 метилює сайт H3K27, формуючи маркер H3K27, що, у свою чергу, рекрутує комплекс PRC1, що призводить до формування маркера H2AK119ub та конденсації хроматину. Конденсована структура хроматину блокує зв'язування факторів транскрипції, що призводить до репресованого стану генів. Деметилювання маркера H3K27me3 лізиндеметилазою KDM6B/JMJD3 деконденсує структуру хроматину через розпушування нуклеосом, роблячи його придатним для зв'язування факторів транскрипції з ДНК [59]. Підвищення продукції EZH2 активує Wnt/ β -катенін-асоційований шлях у HSC, що призводить до їх трансдиференціювання в міофібробласти, які продукують актин ACTA2/ α -SMA, колаген I типу COL1A1 та інші білки ЕСМ [60]. Метилтрансфераза EZH2 високо експресується в активованих HSC, і рівень її експресії безпосередньо пов'язаний з тяжкістю фіброзу печінки. Зазначають, що EZH2 є одним з основних епігенетичних регуляторів фіброгенної активації HSC [43]. Продемонстровано, що в активованих HSC посилення експресії гена *EZH2* корелює з рівнем метилювання сайту H3K27 в регіонах екзонів гена *PPARG*, що призводить до пригнічення його транскрипції. Сайленсинг гена *PPARG* сприяє трансдиференціюванню HSC у фенотип міофібробластів [63, 64].

Встановлено, що лізиндеметилаза KDM6B/JMJD3 бере участь у катаболізмі ліпідів та гомеостазі глюкози [65]. Деметилаза KDM6B/JMJD3 є ген-специфічним партнером транскрипції сиртуїну 1 у процесі епігенетичної активації мітохондріального β -окиснення. Встановлено, що зниження експресії та активності SIRT1 є загальним молекулярним наслідком пролонгованої HFD та дефіциту донорів метильних груп. Вважають, що KDM6B/JMJD3 разом з SIRT1 та

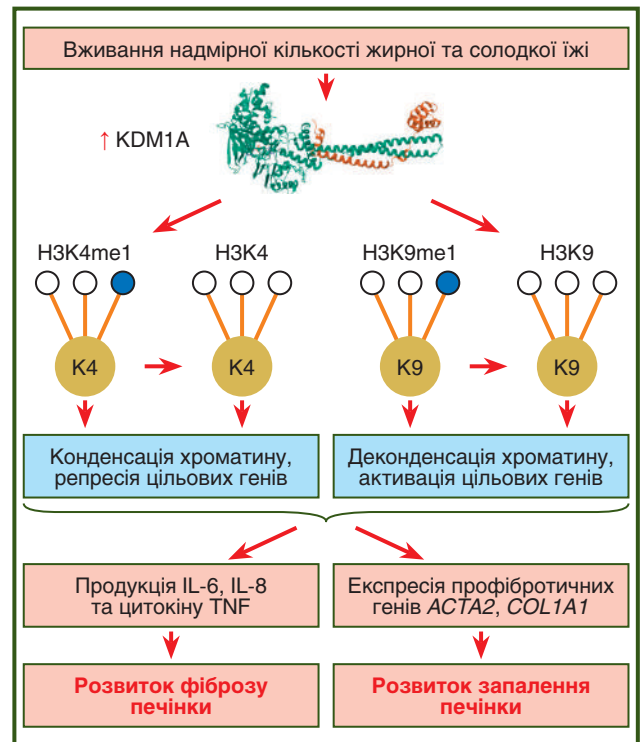


Рисунок 10 — Роль KDM1A в розвитку запалення та фіброзу печінки у хворих на МАЖХП

ядерним рецептором PPAR- α утворюють позитивну авторегуляторну петлю активації генів β -окиснення жирних кислот, у тому числі генів фактора росту фібробластів 21 (fibroblast growth factor 21 — FGF-21), карнітину 1A — CPT1A) та середньоланцюгової ацил-КоА дегідрогенази (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase — MCAD). Цікаво, що ефекти зниження вмісту ліпідів за допомогою деметилази KDM6B/JMJD3 і SIRT1 у мишей з ожирінням, індукованим дієтою, були взаємозалежними. Специфічний для МАЖХП дефіцит KDM6B/JMJD3 призводить до зниження активності β -окиснення ліпідів, що веде до розвитку стеатозу печінки, порушення толерантності до глюкози та інсулінорезистентності, тоді як надмірна експресія гена *KDM6B/JMJD3* пригнічує рівні вмісту ліпідів без підвищення рівня глікемії у хворих зі стеатозом печінки [66, 67].

Зниження вмісту KDM6B/JMJD3 пов'язане з дефіцитом активності автофагії, оскільки лізиндеметилаза KDM6B/JMJD3 у присутності фактора FGF-21 активує протеїни автофагії, як-от TFEB, ATG7, ATGL, сприяючи деградації ліпідів, опосередкованій автофагією [58]. Деметилаза KDM6B/JMJD3 може слугувати епігенетичною мішенню для лікарських засобів при лікуванні ожиріння, стеатозу печінки, які супроводжуються селективним зниженням рівнів ліпідів без підвищення рівня глікемії (рис. 11).

Зниження активності лізиндеметилази KDM6B/JMJD3 та збільшення експресії EZH2, що спостерігаються у хворих на МАЖХП, призводять до надмірного формування маркерів H3K27me3. Підвищення кількості маркерів H3K27me3 характеризується пригніченням експресії антифіброзних генів HSC: пере-

творювача сигналів SMAD7 (SMAD family member 7) й інгібітора 1 сигнального шляху dickkopf WNT (dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 1 — DKK1), які мають здатність пригнічувати активність профіброзного TGF- β -асоційованого сигнального каскаду [68, 69]. Вважають, що EZH2 та KDM6B/JMJD3 функціонують як антагоністи щодо HSC: EZH2 активує, а KDM6B/JMJD3 пригнічує активність HSC. Так, активація EZH2 призводить до підвищення представництва маркерів H3K27me3 в хроматині гепатоцитів, посилення експресії генів α -актину ACTA2/ α -SMA, колагена I типу COL1A1, прискорення зростання, пригнічення апоптозу та, в цілому, до активації HSC. Тоді як активація лізиндеметилази KDM6B пригнічує активність HSC. Інгібування EZH2 та надекспресія KDM6B/JMJD3 пов'язані зі зниженням формування маркерів H3K27me3, яке сприяє пригніченню експресії профіброзних генів ACTA2/ α -SMA, COL1A, збільшенню експресії генів, що кодують псевдорепертор TGF- β 1, мембранозв'язаних BMP та активіну (BMP and activin

membrane bound inhibitor 1 — BAMBI), протизапального цитокіну IL-10 та регуляторів клітинного циклу CDKN1A, GADD45A, GADD45B (рис. 12) [43, 62]. У патогенезі фіброзу печінки основну роль відіграє відкладення колагену та білків у позаклітинний матрикс [70].

Вважають, що порушення балансу між EZH2 та KDM6B/JMJD3, що сприяє формуванню маркерів H3K27me3, відіграє провідну роль у розвитку фіброзу печінки при МАЖХП [71].

Роль KDM7A/JHDM1D у розвитку МАЖХП

Лізиндеметилаза подвійної специфічності KDM7A/JHDM1D належить до сімейства PHF2/PHF8 деметилаз, що містить домен Jumonji C (JmjC), та стирає репресивні маркери H3K9me2 і H3K27me2, таким чином збільшуючи експресію таргетних генів [72–74]. Розвиток МАЖХП супроводжується підвищенням експресії гена KDM7A/JHDM1D, яке характеризується деметилюванням репресивних маркерів H3K9me2

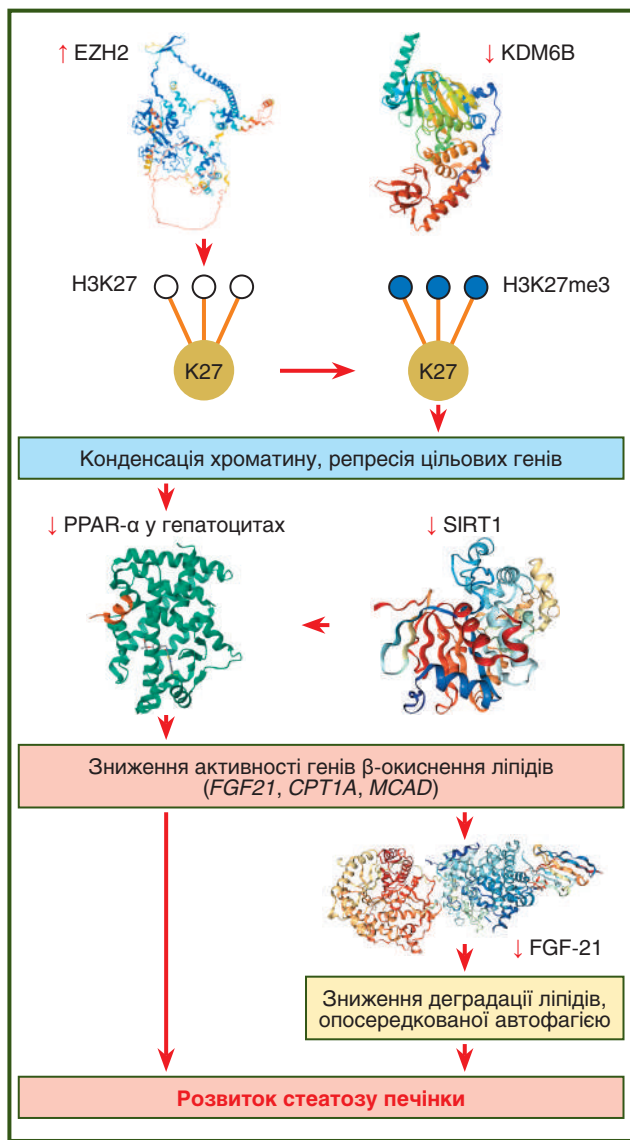


Рисунок 11 — Роль KDM6B у розвитку стеатозу печінки у хворих на МАЖХП

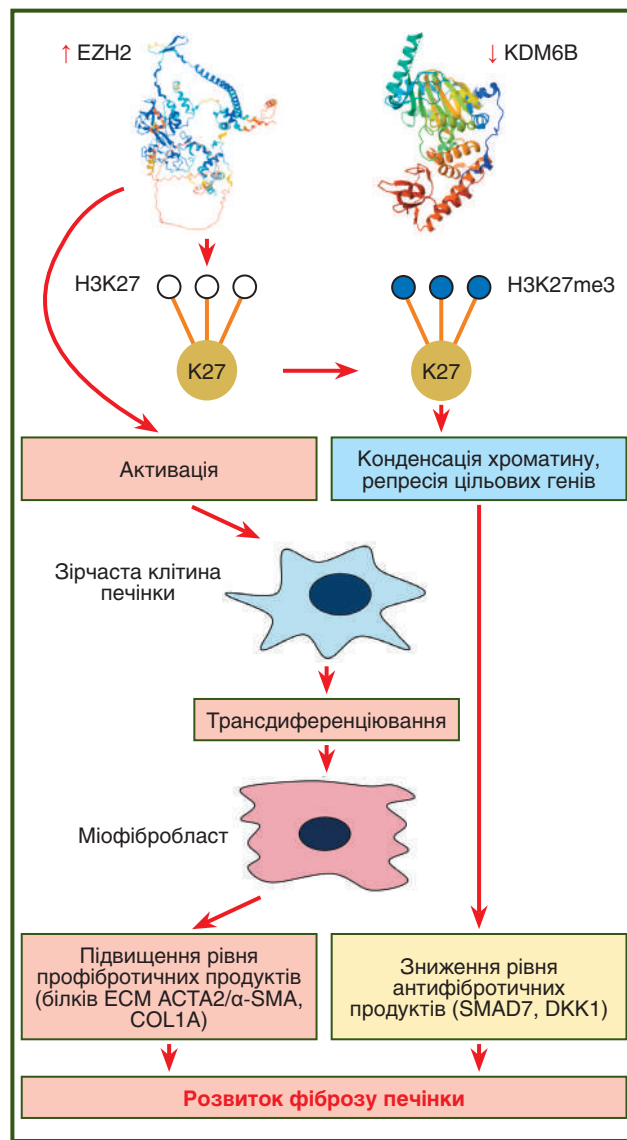


Рисунок 12 — Роль EZH2 та KDM6B у розвитку фіброзу печінки у хворих на МАЖХП

і H3K27me2 на хроматині промотора гена діацилгліцерол О-ацилтрансферази 2, таким чином індукуючи формування деконденсованого стану в ділянці цього гена та посилюючи його експресію. Діацилгліцерол О-ацилтрансфераза каталізує заключну стадію синтезу тригліцеридів за допомогою етерифікації діацилгліцерину жирною кислотою. У печінці є два ізоферменти DGAT, які використовують різні жирні кислоти для синтезу тригліцеридів: DGAT1 переважно використовує екзогенні жирні кислоти, а DGAT2 — жирні кислоти літогенезу *de novo* [75]. Надмірна експресія DGAT2 призводить до збільшення внутрішньоклітинного накопичення тригліцеридів у гепатоцитах. Накопичення тригліцеридів у гепатоцитах індукує розвиток стеатозу печінки (рис. 13). Навпаки, нокаут гена *Kdm7a* в експериментальних тварин зменшує експресію DGAT2 і накопичення тригліцеридів у гепатоцитах [75, 76].

Фермент DGAT2 є потенційною мішенню для медикаментозного впливу при лікуванні МАЖХП [77].

Посттрансляційні модифікації метилювання аргінінових залишків

Протеїн аргінінметилтрансфераза 5 (protein arginine methyltransferase 5 — PRMT5) впливає на експресію генів шляхом метилювання залишків аргініну на гістонах, включно з H4R3, H3R8 і H2AR3. Протеїн аргінін

метилтрансфераза 5 каталізує репресивне монометилювання та симетричне диметилювання гістонів. Цей фермент переважно метилює залишки аргініну, які розташовані між двома залишками гліцину (мотив GRG) [78–80].

Взаємодія PRMT5, яка формує симетричний репресивний диметилюваний маркер H4R3me2s, з протеїном 2, який містить метил-СrG-зв'язувальний домен (methyl-DNA binding domain 2 — MBD2), може привести до сайленсингу транскрипції [81].

Дієта з високим вмістом жирів збільшує експресію гена *PRMT5* у печінці, але не в інших метаболічно значущих тканинах. У моделі нетрансформованої лінії клітин печінки миші (Aml12) зниження рівнів PRMT5 за допомогою shRNA або інгібування його ферментативної активності за допомогою інгібітора малої молекули призвело до підвищення активності рецептора PPAR- α і коактиватора 1 α γ -рецептора, що активується пероксисомним проліфератором (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha — PPARGC1A/PGC-1 α), та мітохондріального біогенезу. Підвищення експресії гена *PRMT5* сприяє інгібуванню PPAR- α і PGC-1 α та, як наслідок, активності β -окиснення, зниженню щільності пулу мітохондрій в гепатоцитах. Ці PRMT5-індуковані зміни в жировому та енергетичному обміні в гепатоцитах призводять до розвитку стеатозу печінки (рис. 14) [82, 83].

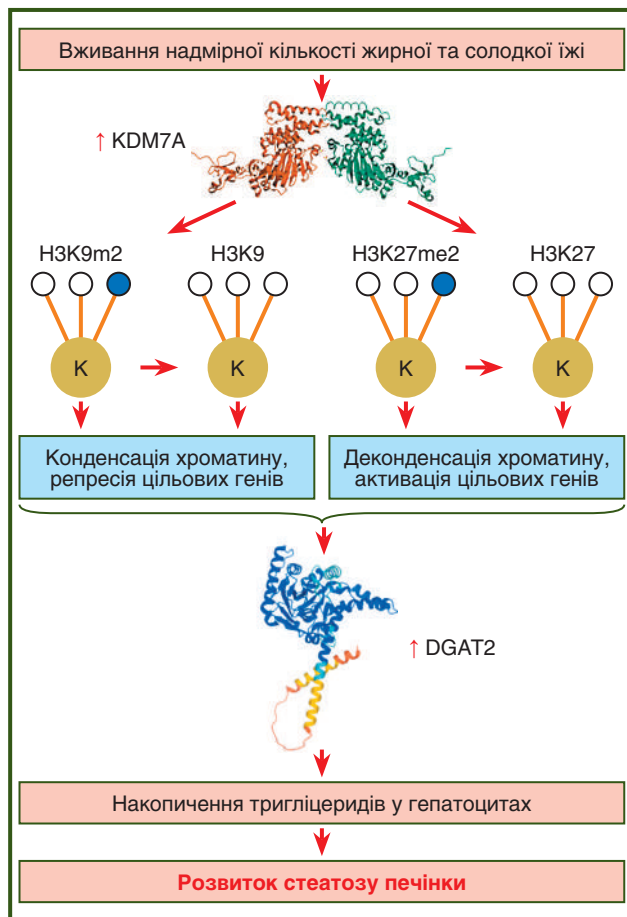


Рисунок 13 — Роль KDM7A в розвитку стеатозу печінки у хворих на МАЖХП

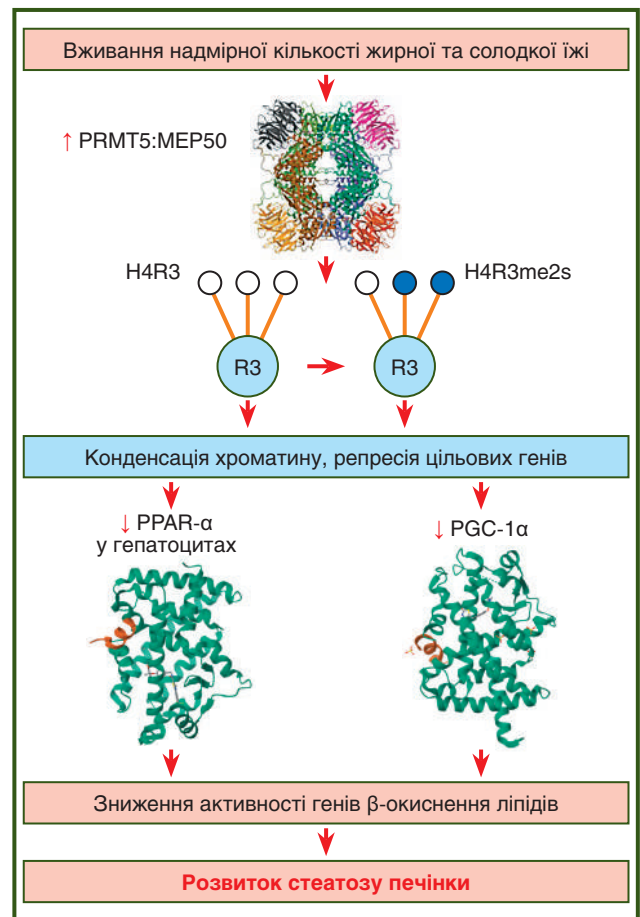


Рисунок 14 — Роль PRMT5 у розвитку стеатозу печінки у хворих на МАЖХП

Висновок

Метилування гістонів є одним із найважливіших епігенетичних механізмів, який бере участь у розвитку метаболічних захворювань, зокрема МАЖХП. Метилування лізинових або аргінінових залишків гістонів здійснюється метилтрансферазами, які використовують S-аденозилметіонін як донорську молекулу. Основними сайтами лізинових залишків гістонів, які піддаються метилуванню, є H3K4, H3K27, H3K36, H3K79, H4K20, H3K23, H3K63 та H4K12. Метилування аргінінового залишку гістонів здійснюють протеїнові метилтрансферази аргініну, основними цілями яких є сайти H2AR3, H4R3, H3R2, H3R8 і H3R26. Метильований сайт аргінінового залишку може бути представлений монометильованим, асиметрично диметильованим або симетрично диметильованим маркером. Видалення метилування лізинового маркера опосередковане деметилазами. При МАЖХП основними сайтами, у яких спостерігається аберантне метилування, вважають H3K4, H3K9, H3K27, H4R3, H3R8, H2AR3. Вивчення ПТМ при МАЖХП на сьогодні знаходиться на початку шляху накопичення наукових фактів, але вже не викликає сумнівів те, що ферменти, які беруть участь у модифікації гістонів, можуть бути і маркерами прогнозу, і терапевтичними цілями лікарських засобів.

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

Список літератури

1. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Метаболічно асоційована жирова хвороба/метаболічно асоційована стеатотична хвороба печінки: загальні положення. *Здоров'я дитини*. 2024;2(19):68-77. doi: 10.22141/2224-0551.19.2.2024.1683.
2. Абатуров О.Є., Нікуліна А.О. Генетична схильність до метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. *Здоров'я дитини*. 2024;3(19):50-59. doi: 10.22141/2224-0551.19.3.2024.1696.
3. Liu Y., Chen M. Histone Methylation Regulation as a Potential Target for Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Protein Pept Sci*. 2023;24(6):465-476. doi: 10.2174/1389203724666230526155643.
4. Dong F., Jiang S., Li J., Wang Y., Zhu L., Huang Y., et al. The histone demethylase KDM4D promotes hepatic fibrogenesis by modulating Toll-like receptor 4 signaling pathway. *EBioMedicine*. 2019 Jan;39:472-483. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.055.
5. Shi Y., Qi W. Histone Modifications in NAFLD: Mechanisms and Potential Therapy. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 27;24(19):14653. doi: 10.3390/ijms241914653.
6. Kubo N., Chen P.B., Hu R., Ye Z., Sasaki H., Ren B. H3K4me1 facilitates promoter-enhancer interactions and gene activation during embryonic stem cell differentiation. *Mol Cell*. 2024 May 2;84(9):1742-1752.e5. doi: 10.1016/j.molcel.2024.02.030.
7. Liu T., Li R., Sun L., Xu Z., Wang S., Zhou J., et al. Menin orchestrates hepatic glucose and fatty acid uptake via deploying the cellular translocation of SIRT1 and PPARγ. *Cell Biosci*. 2023 Sep 22;13(1):175. doi: 10.1186/s13578-023-01119-y.
8. Kim D.H., Kim J., Kwon J.S., Sandhu J., Tontonoz P., Lee S.K., et al. Critical Roles of the Histone Methyltransferase MLL4/KMT2D in Murine Hepatic Steatosis Directed by ABL1 and PPARγ2. *Cell Rep*. 2016 Nov 1;17(6):1671-1682. doi: 10.1016/j.celrep.2016.10.023.
9. Kim J., Lee B., Kim D.H., Yeon J.G., Lee J., Park Y., et al. UBE3A Suppresses Overnutrition-Induced Expression of the Steatosis Target Genes of MLL4 by Degrading MLL4. *Hepatology*. 2019 Mar;69(3):1122-1134. doi: 10.1002/hep.30284.
10. Rodríguez-Sanabria J.S., Escutia-Gutiérrez R., Rosas-Campos R., Armendáriz-Borunda J.S., Sandoval-Rodríguez A. An Update in Epigenetics in Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 11;8:770504. doi: 10.3389/fmed.2021.770504.
11. Tian W., Fan Z., Li J., Hao C., Li M., Xu H., et al. Myocardin-related transcription factor A (MRTF-A) plays an essential role in hepatic stellate cell activation by epigenetically modulating TGF-β signaling. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016 Feb;71:35-43. doi: 10.1016/j.biocel.2015.12.005.
12. Gregory G.D., Vakoc C.R., Rozovskaia T., Zheng X., Patel S., Nakamura T., et al. Mammalian ASH1L is a histone methyltransferase that occupies the transcribed region of active genes. *Mol Cell Biol*. 2007 Dec;27(24):8466-79. doi: 10.1128/MCB.00993-07.
13. Perugorria M.J., Wilson C.L., Zeybel M., Walsh M., Amin S., Robinson S., et al. Histone methyltransferase ASH1 orchestrates fibrogenic gene transcription during myofibroblast transdifferentiation. *Hepatology*. 2012 Sep;56(3):1129-39. doi: 10.1002/hep.25754.
14. Younesi F.S., Miller A.E., Barker T.H., Rossi F.M.V., Hinz B. Fibroblast and myofibroblast activation in normal tissue repair and fibrosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2024 Apr 8. doi: 10.1038/s41580-024-00716-0.
15. Garbuzenko D.V. Mechanisms of Epigenetic Regulation in the Fibrogenic Activation of Hepatic Stellate Cells in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Gene Expression* 2024;23(1):31-43. doi: 10.14218/GE.2023.00090.
16. Zhang L.Y., Wang C.Y., Xu Q., Mu Z.Q., Lin X., Li L.Y., et al. Removal of epigenetic repressive mark on inflammatory genes in fat liver. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023 Aug;38(8):1426-1437. doi: 10.1111/jgh.16252.
17. Grewal S.I.S. The molecular basis of heterochromatin assembly and epigenetic inheritance. *Mol Cell*. 2023 Jun 1;83(11):1767-1785. doi: 10.1016/j.molcel.2023.04.020.
18. Jurkowska R.Z., Jeltsch A. Enzymology of Mammalian DNA Methyltransferases. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1389:69-110. doi: 10.1007/978-3-031-11454-0_4.
19. Tajima S., Suetake I., Takeshita K., Nakagawa A., Kimura H., Song J. Domain Structure of the Dnmt1, Dnmt3a, and Dnmt3b DNA Methyltransferases. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1389:45-68. doi: 10.1007/978-3-031-11454-0_3.
20. Yearim A., Gelfman S., Shayevitch R., Melcer S., Glaich O., Mallm J.P., et al. HPI is involved in regulating the global impact of DNA methylation on alternative splicing. *Cell Rep*. 2015 Feb 24;10(7):1122-34. doi: 10.1016/j.celrep.2015.01.038.
21. Nakao M., Sato Y., Aizawa A., Kimura H. Mode of SUV420H2 heterochromatin localization through multiple HPI binding motifs in the heterochromatic targeting module. *Genes Cells*. 2024 May;29(5):361-379. doi: 10.1111/gtc.13109.
22. Jun H.J., Kim J., Hoang M.H., Lee S.J. Hepatic lipid accumulation alters global histone h3 lysine 9 and 4 trimethylation in the peroxisome proliferator-activated receptor alpha network. *PLoS One*. 2012;7(9):e44345. doi: 10.1371/journal.pone.0044345.
23. Yoo J., Jeon Y.H., Cho H.Y., Lee S.W., Kim G.W., Lee D.H., et al. Advances in Histone Demethylase KDM3A as a Cancer Thera-

- peutic Target. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 28;12(5):1098. doi: 10.3390/cancers12051098.
24. Theys C., Lauwers D., Perez-Novo C., Vanden Berghe W. PPAR α in the Epigenetic Driver Seat of NAFLD: New Therapeutic Opportunities for Epigenetic Drugs? *Biomedicines*. 2022 Nov 25;10(12):3041. doi: 10.3390/biomedicines10123041.
 25. Fan L., Sudeep K., Qi J. Histone Demethylase KDM3 (JMJD1) in Transcriptional Regulation and Cancer Progression. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1433:69-86. doi: 10.1007/978-3-031-38176-8_4.
 26. Qiu Y.Y., Zhang J., Zeng F.Y., Zhu Y.Z. Roles of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Pharmacol Res*. 2023 Jun;192:106786. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106786.
 27. Patsouris D., Reddy J.K., Müller M., Kersten S. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha mediates the effects of high-fat diet on hepatic gene expression. *Endocrinology*. 2006 Mar;147(3):1508-16. doi: 10.1210/en.2005-1132.
 28. Todisco S., Santarsiero A., Convertini P., De Stefano G., Gilio M., Iacobazzi V., et al. PPAR Alpha as a Metabolic Modulator of the Liver: Role in the Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *Biology (Basel)*. 2022 May 23;11(5):792. doi: 10.3390/biology11050792.
 29. Bougarne N., Weyers B., Desmet J., Deckers J., Ray D.W., Staels B., et al. Molecular Actions of PPAR α in Lipid Metabolism and Inflammation. *Endocr Rev*. 2018 Oct 1;39(5):760-802. doi: 10.1210/er.2018-00064.
 30. Gong L., Wei F., Gonzalez F.J., Li G. Hepatic fibrosis: Targeting peroxisome proliferator-activated receptor alpha from mechanism to medicines. *Hepatology*. 2023 Nov 1;78(5):1625-1653. doi: 10.1097/HEP.000000000000182.
 31. Lin Y., Wang Y., Li P.F. PPAR α : An emerging target of metabolic syndrome, neurodegenerative and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Dec 16;13:1074911. doi: 10.3389/fendo.2022.1074911.
 32. Lefebvre P., Lalloyer F., Baugé E., Pawlak M., Gheeraert C., Dehondt H., et al. Interspecies NASH disease activity whole-genome profiling identifies a fibrogenic role of PPAR α -regulated dermatopontin. *JCI Insight*. 2017 Jul 6;2(13):e92264. doi: 10.1172/jci.insight.92264.
 33. Unamuno X., Gómez-Ambrosi J., Ramírez B., Rodríguez A., Becerril S., Valentí V., et al. Dermatopontin, A Novel Adipokine Promoting Adipose Tissue Extracellular Matrix Remodelling and Inflammation in Obesity. *J Clin Med*. 2020 Apr 9;9(4):1069. doi: 10.3390/jcm9041069.
 34. Catalán V., Domench P., Gómez-Ambrosi J., Ramírez B., Becerril S., Mentxaka A., et al. Dermatopontin Influences the Development of Obesity-Associated Colon Cancer by Changes in the Expression of Extracellular Matrix Proteins. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 17;23(16):9222. doi: 10.3390/ijms23169222.
 35. Viscarra J.A., Wang Y., Nguyen H.P., Choi Y.G., Sul H.S. Histone demethylase JMJD1C is phosphorylated by mTOR to activate de novo lipogenesis. *Nat Commun*. 2020 Feb 7;11(1):796. doi: 10.1038/s41467-020-14617-1.
 36. Kim J.H., Jung D.Y., Kim H.R., Jung M.H. Histone H3K9 Demethylase JMJD2B Plays a Role in LXR α -Dependent Lipogenesis. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 5;21(21):8313. doi: 10.3390/ijms21218313.
 37. Kim J.H., Jung D.Y., Nagappan A., Jung M.H. Histone H3K9 demethylase JMJD2B induces hepatic steatosis through upregulation of PPAR γ 2. *Sci Rep*. 2018 Sep 13;8(1):13734. doi: 10.1038/s41598-018-31953-x.
 38. Skat-Rordam J., Hojland Ipsen D., Lykkesfeldt J., Tveden-Nyborg P. A role of peroxisome proliferator-activated receptor γ in non-alcoholic fatty liver disease. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019 May;124(5):528-537. doi: 10.1111/bcpt.13190.
 39. Lee S.M., Muratalla J., Sierra-Cruz M., Cordoba-Chacon J. Role of hepatic peroxisome proliferator-activated receptor γ in non-alcoholic fatty liver disease. *J Endocrinol*. 2023 Mar 10;257(1):e220155. doi: 10.1530/JOE-22-0155.
 40. Zaiou M. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ as a Target and Regulator of Epigenetic Mechanisms in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cells*. 2023 Apr 21;12(8):1205. doi: 10.3390/cells12081205.
 41. Chen Q., Peng K., Mo P., Yu C. Histone Demethylase JMJD2D: A Novel Player in Colorectal and Hepatocellular Cancers. *Cancers (Basel)*. 2022 Jun 8;14(12):2841. doi: 10.3390/cancers14122841.
 42. Li M., Deng Y., Zhuo M., Zhou H., Kong X., Xia X., et al. Demethylase-independent function of JMJD2D as a novel antagonist of p53 to promote Liver Cancer initiation and progression. *Theranostics*. 2020 Jul 11;10(19):8863-8879. doi: 10.7150/thno.45581.
 43. Jiang Y., Liu L., Yang Z.Q. KDM4 Demethylases: Structure, Function, and Inhibitors. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1433:87-111. doi: 10.1007/978-3-031-38176-8_5.
 44. Bricambert J., Alves-Guerra M.C., Esteves P., Prip-Buus C., Bertrand-Michel J., Guillou H., et al. The histone demethylase Phf2 acts as a molecular checkpoint to prevent NAFLD progression during obesity. *Nat Commun*. 2018 May 29;9(1):2092. doi: 10.1038/s41467-018-04361-y.
 45. Iizuka K., Bruick R.K., Liang G., Horton J.D., Uyeda K. Deficiency of carbohydrate response element-binding protein (ChREBP) reduces lipogenesis as well as glycolysis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 May 11;101(19):7281-6. doi: 10.1073/pnas.0401516101.
 46. Ortega-Prieto P., Postic C. Carbohydrate Sensing Through the Transcription Factor ChREBP. *Front Genet*. 2019 Jun 4;10:472. doi: 10.3389/fgene.2019.00472.
 47. Iizuka K., Takao K., Yabe D. ChREBP-Mediated Regulation of Lipid Metabolism: Involvement of the Gut Microbiota, Liver, and Adipose Tissue. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Dec 3;11:587189. doi: 10.3389/fendo.2020.587189.
 48. Benichou E., Seffou B., Topçu S., Renoult O., Lenoir V., Planchais J., et al. The transcription factor ChREBP Orchestrates liver carcinogenesis by coordinating the PI3K/AKT signaling and cancer metabolism. *Nat Commun*. 2024 Feb 29;15(1):1879. doi: 10.1038/s41467-024-45548-w.
 49. Régnier M., Carbinatti T., Parlati L., Benhamed F., Postic C. The role of ChREBP in carbohydrate sensing and NAFLD development. *Nat Rev Endocrinol*. 2023 Jun;19(6):336-349. doi: 10.1038/s41574-023-00809-4.
 50. Perillo B., Tramontano A., Pezone A., Migliaccio A. LSD1: more than demethylation of histone lysine residues. *Exp Mol Med*. 2020 Dec;52(12):1936-1947. doi: 10.1038/s12276-020-00542-2.
 51. Ma T., Li A., Guo Y., Li S., Li M., Feng S., et al. KDM1A/LSD1 as a promising target in various diseases treatment by regulating autophagy network. *Biomed Pharmacother*. 2022 Apr;148:112762. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112762.
 52. Agarwal S., Bonefas K.M., Garay P.M., Brookes E., Murata-Nakamura Y., Porter R.S., et al. KDM1A maintains genome-wide homeostasis of transcriptional enhancers. *Genome Res*. 2021 Feb;31(2):186-197. doi: 10.1101/gr.234559.118.
 53. Yang Z., Zhang S., Liu X., Shu R., Shi W., Qu W., et al. Histone demethylase KDM1A promotes hepatic steatosis and inflammation

- by increasing chromatin accessibility in NAFLD. *J Lipid Res.* 2024 Mar;65(3):100513. doi: 10.1016/j.jlr.2024.100513.
54. Raas M.W.D., Zijlman D.W., Vermeulen M., Marks H. There is another: H3K27me3-mediated genomic imprinting. *Trends Genet.* 2022 Jan;38(1):82-96. doi: 10.1016/j.tig.2021.06.017.
55. Van der Meulen J., Speleman F., Van Vlierberghe P. The H3K27me3 demethylase UTX in normal development and disease. *Epigenetics.* 2014 May;9(5):658-68. doi: 10.4161/epi.28298.
56. Kim T.K., Shiekhattar R. Architectural and Functional Commonalities between Enhancers and Promoters. *Cell.* 2015 Aug 27;162(5):948-59. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.008.
57. Basta M.D., Petruk S., Mazo A., Walker J.L. Fibrosis—the tale of H3K27 histone methyltransferases and demethylases. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Jul 5;11:1193344. doi: 10.3389/fcell.2023.1193344.
58. Zhao F., Ke J., Pan W., Pan H., Shen M. Synergistic effects of ISL1 and KDM6B on non-alcoholic fatty liver disease through the regulation of SNAI1. *Mol Med.* 2022 Jan 31;28(1):12. doi: 10.1186/s10020-021-00428-7.
59. Martin-Mateos R., De Assuncao T.M., Arab J.P., Jalan-Sakrkar N., Yaqoob U., Greuter T., et al. Enhancer of Zeste Homologue 2 Inhibition Attenuates TGF- β Dependent Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrosis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019;7(1):197-209. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.09.005.
60. Byun S., Seok S., Kim Y.C., Zhang Y., Yau P., Iwamori N., et al. Fasting-induced FGF21 signaling activates hepatic autophagy and lipid degradation via JMJD3 histone demethylase. *Nat Commun.* 2020 Feb 10;11(1):807. doi: 10.1038/s41467-020-14384-z.
61. Liu Y., Chen M. Histone Demethylation Profiles in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Prognostic Values in Hepatocellular Carcinoma: A Bioinformatic Analysis. *Curr Issues Mol Biol.* 2023 Apr 20;45(4):3640-3657. doi: 10.3390/cimb45040237.
62. Yang Y., Chen X.X., Li W.X., Wu X.Q., Huang C., Xie J., Zhao Y.X., et al. EZH2-mediated repression of Dkk1 promotes hepatic stellate cell activation and hepatic fibrosis. *J Cell Mol Med.* 2017 Oct;21(10):2317-2328. doi: 10.1111/jcmm.13153.
63. Panebianco C., Oben J.A., Vinciguerra M., Pazienza V. Senescence in hepatic stellate cells as a mechanism of liver fibrosis reversal: a putative synergy between retinoic acid and PPAR γ signaling. *Clin Exp Med.* 2017 Aug;17(3):269-280. doi: 10.1007/s10238-016-0438-x.
64. Sinha R.A. Targeting nuclear receptors for NASH/MASH: From bench to bedside. *Liver Res.* 2024 Mar;8(1):34-45. doi: 10.1016/j.livres.2024.03.002.
65. Thibonnier M., Esau C. Metabolic Benefits of MicroRNA-22 Inhibition. *Nucleic Acid Ther.* 2020 Apr;30(2):104-116. doi: 10.1089/nat.2019.0820.
66. Seok S., Kim Y.C., Byun S., Choi S., Xiao Z., Iwamori N., et al. Fasting-induced JMJD3 histone demethylase epigenetically activates mitochondrial fatty acid β -oxidation. *J Clin Invest.* 2018 Jul 2;128(7):3144-3159. doi: 10.1172/JCI97736.
67. Kosgei V.J., Coelho D., Guéant-Rodriguez R.M., Guéant J.L. Sirt1-PPARS Cross-Talk in Complex Metabolic Diseases and Inherited Disorders of the One Carbon Metabolism. *Cells.* 2020 Aug 11;9(8):1882. doi: 10.3390/cells9081882.
68. Grindheim J.M., Nicetto D., Donahue G., Zaret K.S. Polycomb Repressive Complex 2 Proteins EZH1 and EZH2 Regulate Timing of Postnatal Hepatocyte Maturation and Fibrosis by Repressing Genes with Euchromatic Promoters in Mice. *Gastroenterology.* 2019 May;156(6):1834-1848. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.041.
69. Basta M.D., Petruk S., Mazo A., Walker J.L. Fibrosis—the tale of H3K27 histone methyltransferases and demethylases. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Jul 5;11:1193344. doi: 10.3389/fcell.2023.1193344.
70. Peng W., Cheng S., Bao Z., Wang Y., Zhou W., Wang J., et al. Advances in the research of nanodrug delivery system for targeted treatment of liver fibrosis. *Biomed Pharmacother.* 2021 May;137:111342. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111342.
71. Argemi J., Bataller R. Identifying New Epigenetic Drivers of Liver Fibrosis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019;7(1):237-238. doi: 10.1016/j.jcmgh.2018.09.015.
72. Chaturvedi S.S., Ramanan R., Waheed S.O., Karabencheva-Christova T.G., Christov C.Z. Structure-function relationships in KDM7 histone demethylases. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2019;117:113-125. doi: 10.1016/bs.apcsb.2019.08.005.
73. Li C.Y., Liu Y.J., Tao F., Chen R.Y., Shi J.J., Lu J.F., et al. Lysine-specific demethylase 7A (KDM7A): A potential target for disease therapy. *Biochem Pharmacol.* 2023 Oct;216:115799. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115799.
74. Wang Y., Hong Q., Xia Y., Zhang Z., Wen B. The Lysine Demethylase KDM7A Regulates Immediate Early Genes in Neurons. *Adv Sci (Weinh).* 2023 Oct;10(28):e2301367. doi: 10.1002/adv.202301367.
75. Kim J.H., Nagappan A., Jung D.Y., Suh N., Jung M.H. Histone Demethylase KDM7A Contributes to the Development of Hepatic Steatosis by Targeting Diacylglycerol Acyltransferase 2. *Int J Mol Sci.* 2021 Oct 14;22(20):11085. doi: 10.3390/ijms222011085.
76. Zaiou M., Amrani R., Rihn B., Hajri T. Dietary Patterns Influence Target Gene Expression through Emerging Epigenetic Mechanisms in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines.* 2021 Sep 18;9(9):1256. doi: 10.3390/biomedicines9091256.
77. Amin N.B., Carvajal-Gonzalez S., Purkal J., Zhu T., Crowley C., Perez S., et al. Targeting diacylglycerol acyltransferase 2 for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Sci Transl Med.* 2019 Nov 27;11(520):eaav9701. doi: 10.1126/scitranslmed.aav9701.
78. Kim H., Ronai Z.A. PRMT5 function and targeting in cancer. *Cell Stress.* 2020 Jul 13;4(8):199-215. doi: 10.15698/cst2020.08.228.
79. Motolani A., Martin M., Sun M., Lu T. The Structure and Functions of PRMT5 in Human Diseases. *Life (Basel).* 2021 Oct 12;11(10):1074. doi: 10.3390/life11101074.
80. Zheng J., Li B., Wu Y., Wu X., Wang Y. Targeting Arginine Methyltransferase PRMT5 for Cancer Therapy: Updated Progress and Novel Strategies. *J Med Chem.* 2023 Jul 13;66(13):8407-8427. doi: 10.1021/acs.jmedchem.3c00250.
81. Shang S., Li X., Azzo A., Truong T., Dozmorov M., Lyons C., et al. MBD2a-NuRD binds to the methylated γ -globin gene promoter and uniquely forms a complex required for silencing of HbF expression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023 Jun 20;120(25):e2302254120. doi: 10.1073/pnas.2302254120.
82. Huang L., Liu J., Zhang X.O., Sibley K., Najjar S.M., Lee M.M., et al. Inhibition of protein arginine methyltransferase 5 enhances hepatic mitochondrial biogenesis. *J Biol Chem.* 2018 Jul 13;293(28):10884-10894. doi: 10.1074/jbc.RA118.002377.
83. Zhang Y., Verwilligen R.A.F., Van Eck M., Hoekstra M. PRMT5 inhibition induces pro-inflammatory macrophage polarization and increased hepatic triglyceride levels without affecting atherosclerosis in mice. *J Cell Mol Med.* 2023 Apr;27(8):1056-1068. doi: 10.1111/jcmm.17676.

Отримано/Received 03.10.2024
Рецензовано/Revised 14.10.2024
Прийнято до друку/Accepted 23.10.2024 ■

Information about authors

Aleksandr Abaturov, MD, DSc, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: alexandrabaturov56@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Anna Nikulina, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: anna.nikulina.201381@gmail.com; phone: +380 (99) 978-16-59; <https://orcid.org/0000-0002-8617-9341>

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

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

Post-translational histone modifications associated with the development of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. Part 2. Histone methylation

Abstract. Based on the analysis of literary sources of databases Pubmed, MEDLINE, The Cochrane Library, Embase, the authors highlight the essential role of epigenetic modulations in the pathogenesis of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. They give general provisions regarding post-translational histone modifications, which are associated with the development of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, namely, the features of their methylation, post-translational modifications of methylation of lysine residues (sites H3K4, H3K27, H3K36, H3K79, H4K20, H3K23, H3K63 and H4K12), arginine residues (sites H2AR3, H4R3, H3R2, H3R8 and H3R26). Histone methylation and demethylation, mediating the expression of key genes involved in carbohydrate and lipid metabolism, determine both the occurrence and development of steatosis, inflammation and fibrosis of the liver in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. Methylated markers H3K9, H3K27, H4K20 of histones are associated with packed heterochromatin and repression of gene transcription, while methylated markers H3K4, H3K36, H3K79 of histones are associated with activation

of gene transcription. Methylation of lysine or arginine residues of histones is carried out by methyltransferases that use S-adenosylmethionine as a donor molecule. The methylated site of an arginine residue can be represented by a monomethylated, asymmetrically demethylated, or symmetrically demethylated marker, whereas demethylation of a lysine marker is mediated by demethylases. The authors provide data that in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, the main sites in which aberrant methylation is observed are H3K4, H3K9, H3K27, H4R3, H3R8, and H2AR3. Several genes of histone methyltransferases and histone demethylases have been identified, which are differentially expressed in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and healthy people. The authors emphasize that the enzymes involved in the histone methylation and demethylation are targets of future drugs, which will certainly improve the effectiveness of drug therapy in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease.

Keywords: children; obesity; metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; histone methylation

УДК 616.34-072

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.4.2024.644>

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

Новітні діагностичні методи досліджень стравоходу та шлунка. Високороздільна манометрія уже в Україні

Резюме. На сьогодні існує кілька передових методів діагностики патології стравоходу та шлунка, які активно застосовуються в клінічній практиці, серед них особливо виділяється високороздільна манометрія (HR-манометрія). Це інноваційне дослідження надає можливість детально оцінити функціональний стан стравоходу, зокрема координацію скорочень м'язів під час ковтання та роботу нижнього стравохідного сфінктера (НСС). HR-манометрія є ефективним інструментом для виявлення порушень моторики, як-от ахалазія стравоходу, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), дифузний спазм стравоходу, а також інших функціональних розладів, що можуть впливати на процес ковтання та переміщення їжі по стравоходу. Однією з основних переваг HR-манометрії є її здатність точно діагностувати функціональні розлади стравоходу завдяки використанню спеціальних катетерів із численними датчиками, що розташовані на невеликій відстані один від одного (близько 1 см). Це дозволяє створювати детальні топографічні карти тиску в стравоході, які в реальному часі відображають скорочення його м'язів. Завдяки такій високій роздільній здатності можна виявляти навіть найдрібніші порушення моторики, що раніше залишалися непоміченими при традиційних методах діагностики. HR-манометрія значно поліпшила діагностику ахалазії стравоходу завдяки можливості чітко визначати три підтипи цього захворювання (класична ахалазія, панезофагеальний тиск і спастична ахалазія). Це дозволяє лікарям не тільки точніше встановлювати діагноз, але й обирати оптимальну стратегію лікування, адаптовану до конкретного типу порушення. У випадку ГЕРХ HR-манометрія допомагає оцінити функцію НСС та діафрагми, що важливо для виявлення слабкості діафрагмального бар'єра, який є однією з основних причин патологічного рефлюксу. Крім того, цей метод дозволяє діагностувати супутні порушення перистальтики, що впливають на здатність стравоходу очищатися від кислотного рефлюксату, тим самим допомагаючи лікарям краще розуміти механізм виникнення захворювання та призначати більш ефективне лікування. Таким чином, HR-манометрія посідає ключове місце серед сучасних методів діагностики патології стравоходу, дозволяючи не тільки точно виявляти моторні порушення, але й оптимізувати лікування. Це суттєво підвищує якість життя пацієнтів, оскільки допомагає лікарям вибирати найбільш ефективні терапевтичні стратегії, засновані на точних даних про функцію стравоходу.

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

Вступ

На сьогодні існує кілька передових методів діагностики патології стравоходу та шлунка, які активно застосовуються у клінічній практиці. Серед них особливо виділяються високороздільна манометрія (HR-манометрія) та інші новітні методи досліджень, спрямовані на оцінку функцій та стану органів травної системи [1]. Це дослідження значно підвищило точність діагностики

порівняно з традиційними манометричними методами і стало золотим стандартом для оцінки моторики стравоходу. HR-манометрія дозволяє вимірювати тиск у десятках точок уздовж стравоходу з інтервалом приблизно в 1 см, створюючи тривимірну карту тиску в реальному часі. Це суттєво поліпшує діагностику таких порушень, як ахалазія стравоходу (з можливістю розрізнення її підтипів), гастроєзофагеальна рефлюк-

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

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

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

For correspondence: Nataliya Prolom, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of Miniinvasive Endoscopic Interventions and Instrumental Diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: prolom1978@gmail.com; phone: +380 (67) 284-11-07

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

сна хвороба (ГЕРХ), дифузний спазм стравоходу, гіпертонічні стани нижнього стравохідного сфінктера (НСС) та інші розлади моторики стравоходу. Завдяки HR-манометрії було впроваджено Чиказьку класифікацію моторних розладів стравоходу, яка допомагає точно класифікувати порушення і вибирати відповідну стратегію лікування [1, 2]. Дозволяє диференціювати різні типи порушень перистальтики, що є важливим для індивідуалізації лікування. HR-манометрія допомагає визначити найкращу тактику лікування, включно з медикаментозною терапією, ендоскопічними втручаннями (наприклад, при ахалазії), хірургічними методами (наприклад, фундоплікацією при ГЕРХ або міотомією при ахалазії). HR-манометрія відкриває нові можливості для діагностики та лікування не тільки захворювань стравоходу, але й інших розладів травної системи. Розвиток технологій і програмного забезпечення поліпшує точність досліджень і робить цей метод доступнішим у клінічній практиці [2, 3].

Історія HR-манометрії є частиною розвитку медичних технологій, спрямованих на вдосконалення діагностики порушень моторики стравоходу. Початок манометрії датується кінцем XIX століття — основи манометрії як методу вимірювання тиску в порожнистих органах були закладені ще тоді. Перші дослідження моторики шлунково-кишкового тракту виконувалися за допомогою примітивних інструментів, які могли вимірювати лише загальний тиск у стравоході та шлунку. У середині XX століття, а саме у 1950–1960 роках, відбувся перший великий прорив у манометрії стравоходу. Використання катетерів з кількома датчиками дозволило більш точно оцінювати моторну активність стравоходу та функцію нижнього стравохідного сфінктера. Ці ранні методи отримали назву традиційної манометрії [4]. У 1990 роки розпочався активний розвиток технологій, що дозволили створити більш точні методи вимірювання тиску. На основі класичної манометрії були розроблені системи з більшим числом датчиків, які розташовувалися на менших відстанях один від одного. Це дозволило отримати детальнішу картину скорочень стравоходу. У 2000 роки HR-манометрія була офіційно впроваджена в клінічну практику. Її основна перевага полягає в тому, що датчики розташовані на відстані 1 см один від одного, це забезпечує безперервний профіль тиску від горла до шлунка. Це дозволяє лікарям побачити тонкі порушення, які раніше залишалися непоміченими. У 2010 роки HR-манометрія швидко набула популярності в медичних закладах у всьому світі завдяки своїй здатності надавати більш точні та детальні дані про функціонування стравоходу. Було впроваджено кілька версій апаратів для HR-манометрії, і ця методика стала золотим стандартом діагностики захворювань стравоходу. На сьогодні HR-манометрія є доступною в багатьох клініках світу. Її можливості постійно вдосконалюються шляхом поліпшення програмного забезпечення для аналізу даних, що дозволяє лікарям отримувати максимально точні результати [5, 6]. Поява цього методу в Україні значно поліпшує можливості діагностики захворювань стравоходу на ранніх стадіях, що, у свою чергу, дозволяє своєчасно почати лікування та уникнути ускладнень.

Це важливий крок вперед у медичній практиці країни, що наближає рівень надання медичних послуг до світових стандартів.

HR-манометрія рекомендується при наявності симптомів, що можуть свідчити про порушення роботи стравоходу, а саме складнощі з ковтанням (дисфагія), біль у грудях, не пов'язаний із серцем, хронічна печія, відрижка або регургітація, підозра на ахалазію стравоходу. Є ключовим методом діагностики при підозрі на низку порушень моторики стравоходу: ахалазія, спазми стравоходу, гіпертензивний нижній стравохідний сфінктер, ГЕРХ, склеродермія стравоходу, гіпертонія стравоходу (гіпертензивний перистальтичний синдром). Ахалазія стравоходу — це захворювання, при якому НСС не розслаблюється під час ковтання, що призводить до затримки їжі в стравоході, тому за допомогою HR-манометрії можна точно визначити порушення в роботі НСС і відсутність перистальтики в стравоході, характерної для цього захворювання [6, 7]. Існує кілька підтипів ахалазії, які можна розрізнити за допомогою цієї методики, що дозволяє індивідуалізувати підхід до лікування. Одна із патологій, яку діагностують саме HR-манометрією, — спазми стравоходу. Дифузний спазм стравоходу або несправжній спазм характеризуються нерегулярними, сильними скороченнями м'язів стравоходу, що призводять до болю в грудях і труднощів при ковтанні. HR-манометрія дозволяє виявити ці порушення та визначити їх тип. Важливо розрізнити спазми від інших захворювань стравоходу для правильного вибору лікування. Наступна патологія, яку діагностують саме HR-манометрією, — гіпертензивний нижній стравохідний сфінктер. Це стан, при якому нижній стравохідний сфінктер занадто стиснутий, що також може спричиняти труднощі з ковтанням і біль у грудях. HR-манометрія дозволяє оцінити тиск у НСС і встановити точний діагноз. Стосовно ГЕРХ, яка здебільшого діагностується за допомогою інших методів (наприклад, рН-метрії), HR-манометрія допомагає оцінити функціонування стравохідних сфінктерів, особливо нижнього стравохідного сфінктера, та визначити, чи є моторні порушення причиною рефлюксу. При склеродермії стравоходу HR-манометрія допомагає оцінити ступінь ураження стравоходу при склеродермії. Такий стан, як гіпертонія стравоходу (гіпертензивний перистальтичний синдром), характеризується надмірною силою скорочень стравоходу, що може спричиняти біль у грудях; HR-манометрія може виявити підвищений тиск під час перистальтики і допомагає відрізнити цей синдром від інших захворювань стравоходу [8, 9].

У Державній установі «Інститут гастроентерології НАМН України» вперше в Україні впровадили HR-манометрію в поєднанні з імпедансметрією (DIVERSATEK Healthcare (USA)). Цей інноваційний метод дозволяє значно збільшити точність діагностики гастроентерологічних захворювань, як-от ахалазія стравоходу, ГЕРХ, гіпертензивний нижній стравохідний сфінктер, склеродермія стравоходу, дифузний спазм стравоходу. Основні переваги HR-манометрії з імпедансметрією: точна оцінка моторики стравоходу та НСС, а поєднання HR-манометрії з імпедансметрією дозволяє одночасно

вимірювати тиск у стравоході та реєструвати переміщення рідини або газів. Це важливо для оцінки функцій НСС та перистальтики стравоходу, щоб допомогти точно діагностувати таку хворобу, як ахалазія чи інші моторні розлади.

Етапи виконання HR-манометрії:

1. Попередня підготовка пацієнта. Дієта: пацієнту зазвичай рекомендують утриматися від прийому їжі та рідини за 6–8 годин до процедури, щоб стравохід був порожнім і результати були точними. Ліки: деякі ліки можуть впливати на результати манометрії, тому лікар може попросити пацієнта тимчасово припинити прийом певних препаратів (наприклад, спазмолітиків або антацидів) за кілька днів до процедури.

2. Введення катетера. Пацієнт сідає або лягає, і через одну ніздрю вводиться тонкий гнучкий катетер. Катетер має велику кількість сенсорів, розташованих на рівномірній відстані один від одного, зазвичай від 1 до 2 см. Процедура введення катетера може викликати легкий дискомфорт, але вона зазвичай не болюча. Для зменшення неприємних відчуттів можуть застосовувати місцеву анестезію слизової оболонки носа і горла за допомогою спрею.

3. Положення катетера: катетер просувається через носоглотку в стравохід і шлунок. Його положення коригується таким чином, щоб він фіксував тиск у різних сегментах стравоходу — від верхнього до нижнього стравохідного сфінктера.

4. Запис тиску під час ковтання: після введення катетера пацієнта просять кілька разів ковтати воду або іншу рідину маленькими ковтками. Під час кожного ковтка датчики катетера фіксують зміни тиску на всіх рівнях стравоходу. Спеціальна програма обробляє ці дані, створюючи кольорову карту скорочень стравоходу — своєрідний графік тиску по всій його довжині. Це допомагає оцінити скоординованість скорочень м'язів стравоходу та роботу сфінктерів.

5. Тривалість дослідження: загалом процедура займає близько 20–30 хвилин. Після отримання необхідних даних катетер обережно виймається [6].

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

HR-манометрія значно поліпшила діагностику ахалазії стравоходу, яка є рідкісним захворюванням гладкої мускулатури стравоходу, що характеризується порушенням розслаблення НСС і відсутністю або спастичними скороченнями в тілі стравоходу [6]. Захворюваність і поширеність ахалазії зростає з віком, але розлад може вражати осіб будь-якого віку та обох статей. Основними симптомами є дисфагія, регургітація, біль у грудях і втрата маси тіла. Між появою симптомів і встановленням діагнозу «ахалазія стравоходу» може пройти кілька років. Оцінка починається з ендоскопії, щоб виключити структурні причини, після чого проводиться манометрія з високою роздільною здатністю та/або бар'єва рентенографія. Це дає можливість виявити порушення роботи НСС, оскільки основною характеристикою є відсутність або суттєве порушення розслаблення НСС під час ковтання. HR-манометрія точно вимірює тиск у цій зоні та виявляє порушення його релаксації, що є ключовою ознакою ахалазії стравоходу. Також це дослідження аналізує перистальтику стравоходу: чи спостерігаються порушення або повна відсутність нормальної перистальтики, чи є в стравоході некоординовані скорочення, чи відсутні вони взагалі, що характерно для цього захворювання [10].

І звичайно, HR-манометрія дає можливість визначити тип ахалазії стравоходу (Чиказька класифікація) (рис. 2): тип I (класична ахалазія), що характеризується відсутністю перистальтики та повним порушенням релаксації НСС; тип II (з компресійними скороченнями) характеризується відсутністю нормальної перистальти-

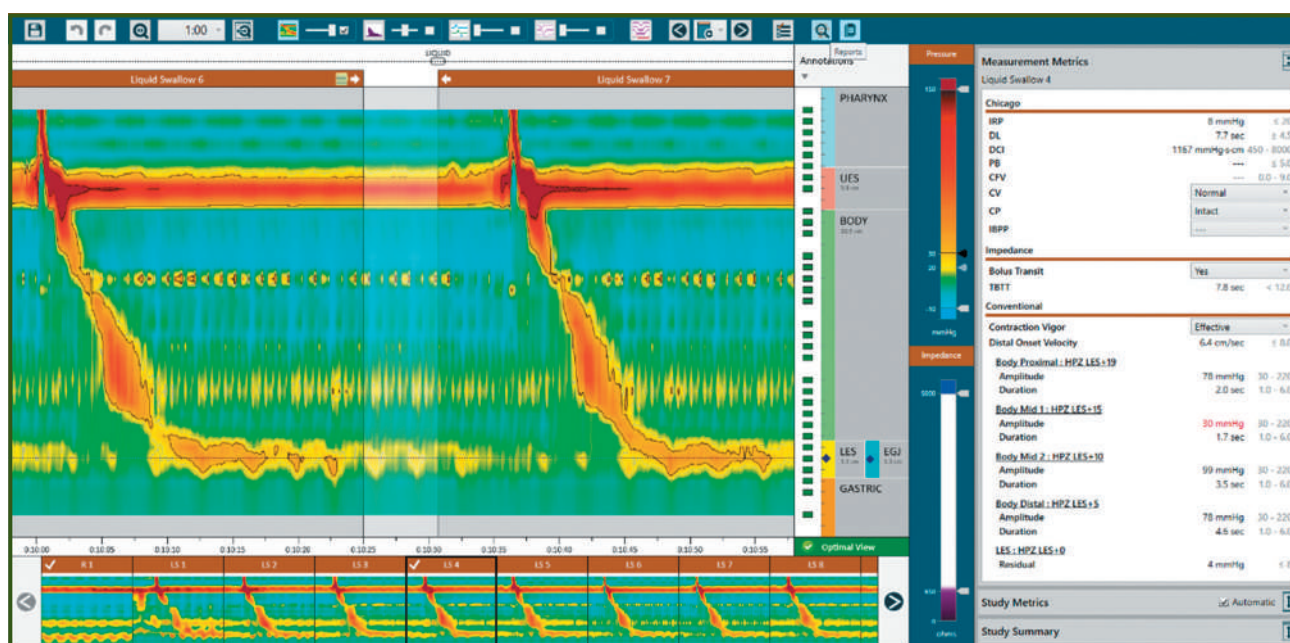


Рисунок 1 — Результати виконання HR-манометрії у пацієнта без патологічних змін (власні дослідження)

ки, але наявністю скоординованих скорочень у нижній частині стравоходу, які підвищують тиск; тип III (спастична ахалазія), що характеризується не тільки порушенням релаксації НСС, але й наявністю спазматичних скорочень у стравоході, що викликає значний дискомфорт і біль [10, 11]. Крім того, підкласифікація ахалазії, яка використовується в Чиказькій класифікації, має прогностичну цінність і може бути використана для прямого лікування. У грудні 2020 року Чиказька класифікація версії 4.0 ввела зміни для підвищення узгодженості та точності. Оновлена Чиказька класифікація версії 4.0 встановлює більш суворі критерії для діагностики неефективної моторики стравоходу, підвищивши поріг порушених перистальтичних скорочень з 50 до 70 %. Це допомагає уникнути надмірної діагностики легких порушень моторики і робить цей діагноз більш специфічним і клінічно значущим [11, 12]. Кожен із цих підтипів має різні клінічні прояви і відповідає на різні методи лікування. HR-манометрія дозволяє розрізнити ці підтипи, що допомагає вибрати найбільш ефективну терапію — від пневмокардіодилатації до хірургічних методів, як-от міотомія.

Важливим є точне визначення типу ахалазії стравоходу або інших порушень моторики стравоходу та проведення диференціальної діагностики. Так, правильна діагностика є необхідною для вибору оптимальної стратегії лікування [13, 14].

HR-манометрія є основним методом в діагностиці **дифузного спазму стравоходу (ДСС)**. Дифузний спазм стравоходу є порушенням моторики стравоходу, яке характеризується безперервними та некоординованими скороченнями його м'язів, що може спричинити біль у грудях і труднощі з ковтанням (дисфагію). HR-манометрія дозволяє детально оцінити характер скорочень стравоходу та функцію сфінктерів. На основі даних HR-манометрії ДСС належить до так званих великих порушень моторики, відповідно до Чиказької класифікації моторики стравоходу (версія 4.0). Це означає, що при ДСС відбуваються значні порушення скорочень, які потребують особливої уваги в діагностиці та лікуванні. Основними характеристиками ДСС, за даними HR-манометрії, є некоординовані скорочення стравоходу (під час дослідження HR-манометрія фіксує множинні, водночас нерегулярні та сильні скорочення м'язів стравоходу після ковтання, які можуть бути неефективними, зокрема, недостатньо послідовними для проштовхування їжі вниз по стравоходу). Наступною характеристикою ДСС є надмірна амплітуда скорочень: HR-манометрія показує аномально високий тиск у середній та нижній третині стравоходу, що свідчить про надмірну активність м'язів, що відрізняє дифузний спазм стравоходу від інших порушень моторики, як-от ахалазія стравоходу, за якої перистальтика часто відсутня або слабка. Ще однією характеристикою ДСС є те, що у

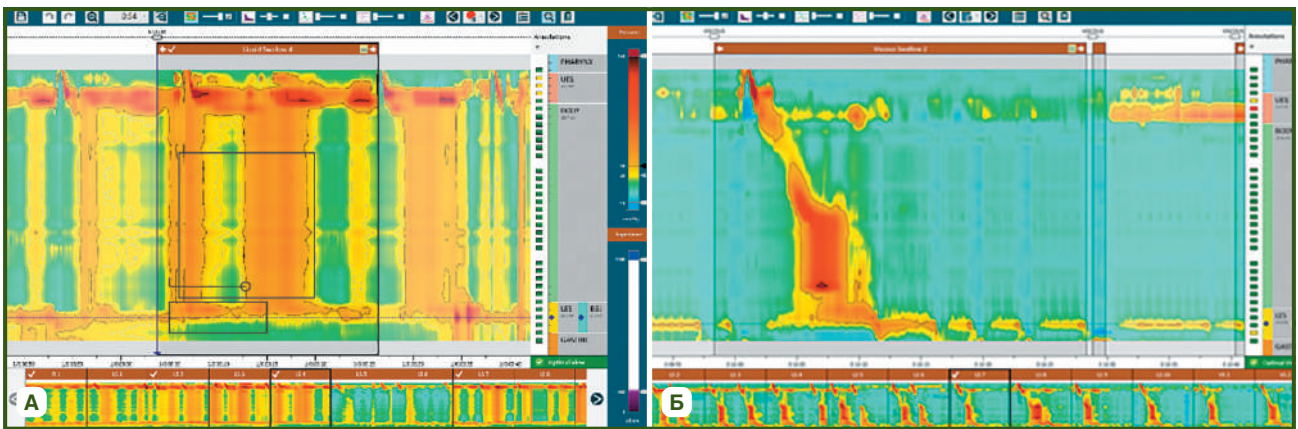


Рисунок 2 — Результати HR-манометрії: А) пацієнт В., ахалазія стравоходу II типу: підвищення тиску на всьому протязі стравоходу та значні порушення пасажу, що характерно для II типу ахалазії; Б) пацієнт В., ахалазія стравоходу III типу: підвищення тиску в просвіті стравоходу з порушенням пасажу (власні дослідження)

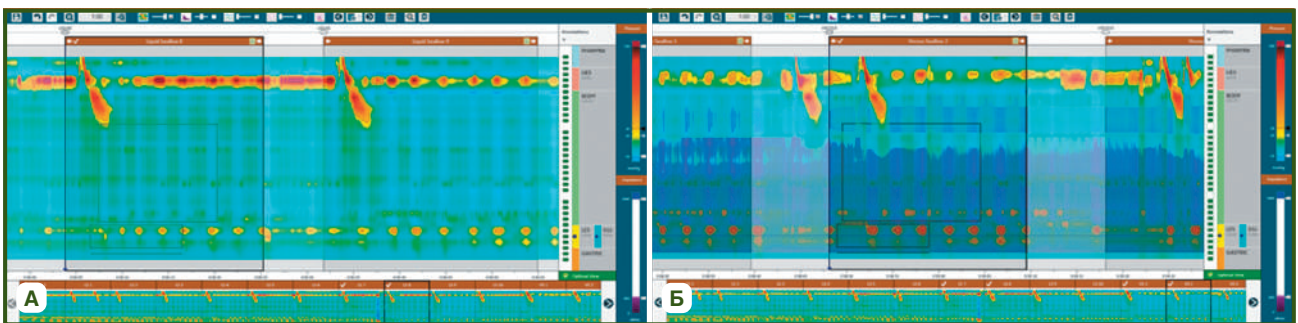


Рисунок 3 — Результати HR-манометрії та імпедансметрії при ДСС: пацієнт І., наявність неефективних скорочень стравоходу, збереження тиску в ділянці НСС; НСС знаходиться на рівні ніжок діафрагми (Type I) (власні дослідження)

більшості випадків функція НСС залишається нормальною, тобто сфінктер розслаблюється належним чином під час ковтання. Але у пацієнтів із ДСС спазми можуть виникати епізодично, і HR-манометрія допомагає їх виявити навіть за відсутності симптомів на момент дослідження [15, 16].

HR-манометрія дає можливість точно оцінити тип і ступінь порушення моторики стравоходу, що допомагає лікарю визначити найкращі методи лікування. У випадках ДСС можуть бути рекомендовані такі методи терапії, як медикаментозне лікування (нітрати, блокатори кальцієвих каналів), пневмокардіодилатація або навіть хірургічні втручання (міотомія). Таким чином, HR-манометрія є важливим інструментом для підтвердження ДСС стравоходу та підбору відповідного лікування [17].

HR-манометрія є важливим інструментом для діагностики **спонтанної релаксації діафрагми** та пов'язаних з нею порушень, як-от ГЕРХ та інші розлади, що впливають на функцію НСС. Спонтанна релаксація діафрагми може призвести до зниження тиску в НСС і, як наслідок, сприяти розвитку рефлюксу, оскільки бар'єр між шлунком і стравоходом стає менш ефективним.

ГЕРХ є одним із найпоширеніших захворювань органів травлення у світі, і поширеність його продовжує зростати. Багатьох пацієнтів успішно лікують за допомогою зміни способу життя та терапії інгібіторами протонної помпи, але деякі пацієнти потребують більш агресивного втручання для контролю симптомів. Хірургічне лікування з фундоплікацією є сприятливим варіантом для пацієнтів з ГЕРХ, оскільки воно спроможне поліпшити цілісність НСС. Хоча операція може бути такою ж ефективною, як і медикаментозне лікування, вона може бути пов'язана з такими побічними ефектами, як **дисфагія**, здуття живота та біль у животі. Тому ретельна передопераційна оцінка має вирішальне значення для вибору відповідних хірургічних кандидатів. Новіші технології стають все більш доступними, щоб допомогти клініцистам ідентифікувати пацієнтів зі справжньою дисфункцією НСС, як-от дослідження імпедансу, рН-метрія і HR-манометрія [18]. Передопераційна оцінка має бути спрямована на

підтвердження діагнозу ГЕРХ, виключення будь-яких серйозних порушень моторики та вибір відповідних кандидатів на хірургічне втручання. HR-манометрія і рН-метрія є ключовими тестами, які слід враховувати для пацієнтів із симптомами, подібними до ГЕРХ, а додавання провокаційних заходів, як-от підйоми прямих ніг і численні швидкі ковтання, до протоколу HR-манометрії може оцінити наявність основної грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) та перевірити перистальтичний резерв пацієнта до операції [19, 20].

HR-манометрія при ГЕРХ дає можливість оцінити функцію НСС, оскільки важливим аспектом цієї патології є порушення його роботи, а саме НСС не здатен утримувати кислотний вміст шлунка від потрапляння у стравохід. HR-манометрія дозволяє виміряти тиск в НСС, виявити його слабкість або недостатню релаксацію. Також дозволяє визначити порушення моторики стравоходу: при ГЕРХ можуть спостерігатися порушення перистальтики, що призводить до неповного очищення стравоходу від рефлюксату. HR-манометрія виявляє ці порушення, визначаючи ефективність перистальтики і характер скорочень стравоходу [22]. При плануванні хірургічного лікування (антирефлюксна операція, наприклад фундоплікація) HR-манометрія допомагає визначити функціональний стан стравоходу і сфінктерів. Це необхідно, щоб переконатися, що моторика стравоходу є достатньою для проведення операції, оскільки пацієнти зі значно порушеною моторикою можуть не бути кандидатами для хірургічного лікування. HR-манометрія дозволяє виявити інші моторні порушення стравоходу, які можуть співіснувати з ГЕРХ і впливати на вибір лікування [23, 24]. Також допомагає провести диференціальну діагностику ГЕРХ та інших захворювань: деякі симптоми ГЕРХ можуть бути схожі на інші стравохідні патології, як-от спазм НСС або ахалазія стравоходу. HR-манометрія допомагає відрізнити ці стани та уточнити діагноз [25] (рис. 4).

HR-манометрія перевершує ендоскопію та радіологію в оцінці та класифікації ковзної ГСОД, дозволяє точно діагностувати ГСОД та проводити крашу

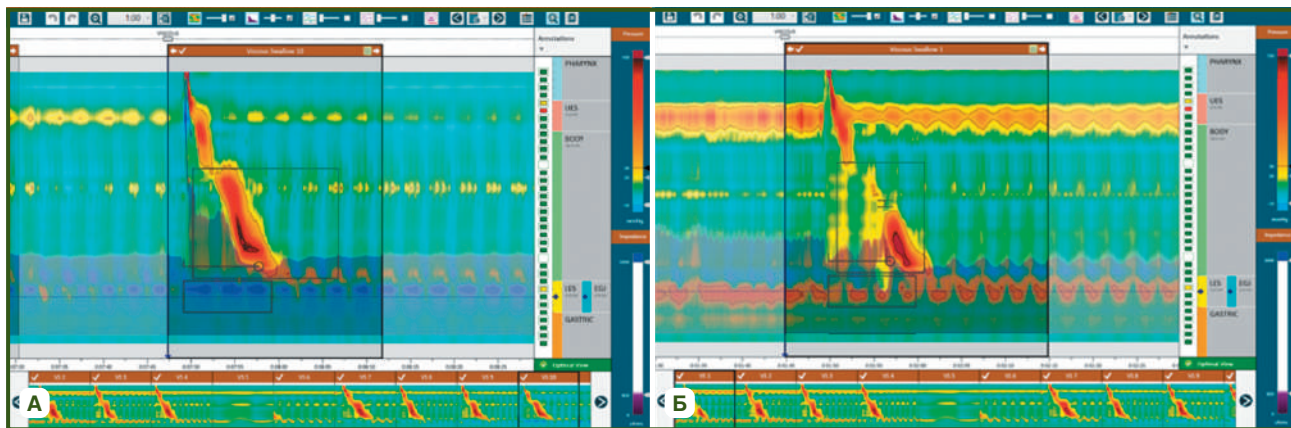


Рисунок 4 — Результати HR-манометрії при недостатності НСС: пацієнт Г., зниження тиску в ділянці НСС з незначними змінами перистальтики стравоходу; НСС знаходиться на рівні ніжок діафрагми (Туре I) (власні дослідження)

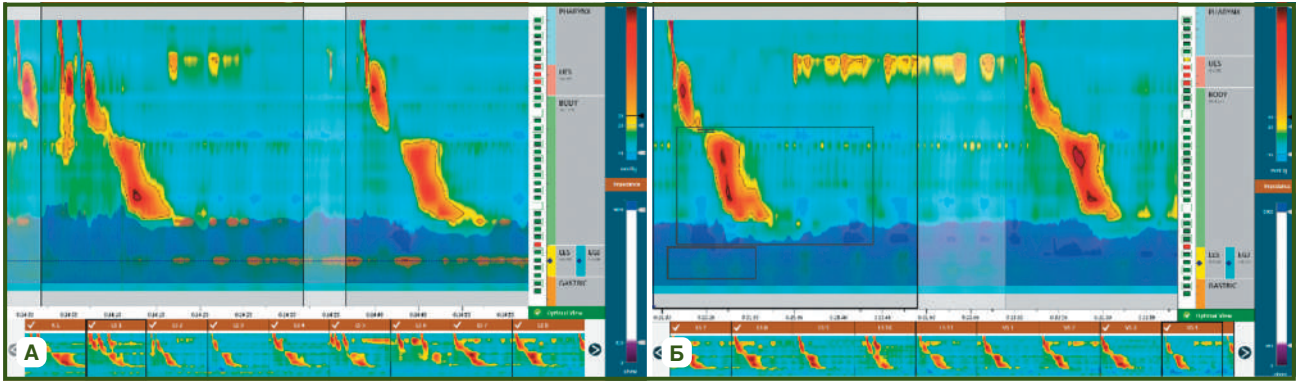


Рисунок 5 — Результати HR-манометрії при ГСОД: пацієнт Л., зниження тиску в ділянці НСС зі збереженою перистальтикою стравоходу; НСС знаходиться на рівні ніжок діафрагми (Type III) (власні дослідження)

класифікацію, ніж ендоскопія та радіологія, досягаючи оптимальної відповідності з оцінкою *in vivo* [26]. Завдяки HR-манометрії визначається EGJ Morphology Type (тип морфології гастроєзофагеального з'єднання, або EGJ), а саме визначаються анатомічні та функціональні особливості ділянки між стравоходом і шлунком, зокрема НСС і ніжок діафрагми. При HR-манометрії розрізняють три основні типи морфології EGJ. EGJ Morphology Type I характеризується тим, що НСС і ніжки діафрагми розташовані в одному місці, повністю збігаючись (рис. 5). Це вважається нормальним типом EGJ. Визначається нормальний розподіл тиску НСС і діафрагми. Зазвичай не асоціюється з ризиком рефлюксу або іншими патологіями, є нормальним варіантом функціонування EGJ. EGJ Morphology Type II характеризується незначним зміщенням між ніжками діафрагми і НСС, але вони все ще мають деякий контакт і взаємодіють. Тиск від НСС і діафрагми частково перекривається. Це може свідчити про маленьку грижу стравохідного отвору діафрагми, але ще з частковим функціонуванням захисного бар'єра проти рефлюксу. Можливий незначний ризик гастроєзофагеального рефлюксу. EGJ Morphology Type III характеризується повним роз'єднанням НСС і ніжок діафрагми. НСС і ніжки діафрагми більше не збігаються, що є ознакою наявності параєзофагеальної або ковзної ГСОД. Тиск НСС і ніжок діафрагми не перекривається [27, 28].

Це найчастіше свідчить про виражену грижу стравохідного отвору діафрагми і супроводжується високим ризиком гастроєзофагеального рефлюксу. Необхідна ретельна діагностика та можливе хірургічне втручання [29].

Обговорення

З моменту введення вимірювання тиску в стравоході відбувалося поступове вдосконалення манометричних методів і визнання езофагеальної манометрії як корисного інструменту для оцінки функції стравоходу в клінічній практиці. Новітньою розробкою в цій галузі є HR-манометрія. У численних наукових публікаціях було доведено, що HR-манометрія значно поліпшила діагностику і лікування моторних розладів стравоходу. HR-манометрія значно поліпшила

діагностику ахалазії стравоходу порівняно з традиційними методами, як-от класична манометрія або рентгенографія з барієм. HR-манометрія використовує значно більше датчиків (до 40), які розташовані на відстані 1 см один від одного, що дозволяє отримувати детальну картину тиску по всій довжині стравоходу. Звичайна манометрія мала обмежену кількість датчиків, що робило її менш точною у визначенні зон порушень. Це дозволяє краще зрозуміти зміни перистальтики та функцію НСС [11]. HR-манометрія дозволяє точно оцінити тиск і розслаблення нижнього стравохідного сфінктера. Порушене розслаблення НСС є ключовою ознакою ахалазії стравоходу, і HR-манометрія може точно виміряти цей параметр. За інших методів діагностики (рентгенографія з барієм або класична манометрія) функція НСС не могла бути оцінена з такою точністю [30].

Тільки HR-манометрія дозволяє не лише підтвердити діагноз ахалазії, але й диференціювати її на три підтипи. Так, дослідження Pandolfino et al. (2008) підтвердили високу ефективність HR-манометрії у виявленні ахалазії і її підтипів, а також у розрізненні інших порушень моторики стравоходу [5]. Окрім ахалазії, HR-манометрія дозволяє діагностувати інші складні порушення моторики стравоходу, як-от дифузний спазм стравоходу, гіпертонус НСС тощо. Це робить цей метод ключовим інструментом для оцінки широкого спектра порушень стравоходу [6].

Інші автори, як-от Kahrilas і Bredenoord (2015), також підкреслюють важливість HR-манометрії у вдосконаленні діагностичних критеріїв і підвищенні точності діагностики гастроєзофагеальних моторних розладів [2]. Вона дозволяє не тільки оцінити слабкість або недостатність НСС, яка є основною причиною патологічного рефлюксу кислоти зі шлунка до стравоходу, але й точно оцінити координатію між НСС і діафрагмою, що важливо для утримання рефлюксу, та надає детальну інформацію про моторну функцію стравоходу, що допомагає оцінити ступінь порушення перистальтики. Рентгенологічні методи або ендоскопія не можуть оцінити це функціональне порушення на такому рівні деталізації [31].

HR-манометрія також поліпшила діагностику ГСОД порівняно з традиційними методами, як-от

рентгенографія з барієм, ендоскопія та класична манометрія. HR-манометрія дає змогу точно оцінити положення НСС щодо діафрагмальних ніжок. При наявності грижі ці дві структури можуть бути зміщені одна щодо одної, що є важливим діагностичним критерієм для ГСОД. При традиційній манометрії було складно чітко визначити це зміщення через меншу кількість датчиків та обмежену роздільну здатність. HR-манометрія використовується для оцінки функції стравоходу перед проведенням антирефлюксної операції (наприклад, фундопластики). Вона дозволяє переконатися, що моторна функція стравоходу є достатньо збереженою, щоб уникнути післяопераційних ускладнень, як-от дисфагія [27].

Після хірургічного втручання HR-манометрія допомагає оцінити, наскільки ефективно була відновлена функція НСС і діафрагми.

Висновки

Манометрія високої роздільності є передовим методом діагностики моторних функцій стравоходу. Це дослідження дозволяє отримати точні дані про роботу стравоходу, зокрема про координацію скорочень м'язів під час ковтання, а також виявляти порушення моторики, які можуть викликати такі захворювання, як ахалазія, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, дифузний спазм стравоходу, склеродермія та інші дисфункції стравоходу. У комбінації з імпедансметрією надає можливість максимально точно на сьогодні оцінки цілісного стану стравоходу як органа та вибору оптимального лікування.

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

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

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

Список літератури

1. Pandolfino JE, Kwiatek MA, Nealis T, Bulsiewicz W, Post J, Kahrilas PJ. Achalasia: a new clinically relevant classification by high-resolution manometry. *Gastroenterology*. 2008. № 135(5). P. 1526-33. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.022.
2. International High Resolution Manometry Working Group. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0 / PJ Kahrilas et al. *Neurogastroenterol Motil*. 2015. № 27(2). P. 160-74. doi: 10.1111/nmo.12477.
3. Krause AJ, Carlson DA. Dysphagia: Novel and Emerging Diagnostic Modalities. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021. № 50(4). P. 769-790. doi: 10.1016/j.gtc.2021.07.003.
4. Modern diagnosis of GERD: the Lyon / CP Gyawali et al. *Consensus. Gut*. 2018. № 67(7) P. 1351-1362. doi: 10.1136/gut-jnl-2017-314722.

5. Pandolfino JE, Gawron AJ. High-resolution manometry: indications and clinical applications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013. № 42(1). P. 27-37.
6. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v4.0. / PJ Kahrilas et al. *Neurogastroenterol Motil*. 2021. № 33(1). doi: 10.1111/nmo.14058.
7. Duy L, Clayton S, Morimoto N, Wang S, DiSantis D. Beyond visualizing the bird beak: esophagram, timed barium esophagram and manometry in achalasia and its 3 subtypes. *Abdom Radiol (NY)*. 2024. doi: 10.1007/s00261-024-04554-8. Epub ahead of print. PMID: 39317828.
8. Clinical characteristics of absent contractility and ineffective esophageal motility: a multicenter study in Japan / Y Ikebuchi et al. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023. № 38(11). P. 1926-1933. doi: 10.1111/jgh.16268.
9. Savarino E, Bhatia S, Roman S, Sifrim D, Tack J, Thompson SK, Gyawali CP. Achalasia. *Nat Rev Dis Primers*. 2022. № 8(1). P. 28. doi: 10.1038/s41572-022-00356-8.
10. Rohof WOA, Bredenoord AJ. Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders: Lessons Learned. *Curr Gastroenterol Rep*. 2017. № 19(8). P. 37. doi: 10.1007/s11894-017-0576-7.
11. Low EXS, Wang YP, Ye YC, Liu PY, Sung KY, Lin HE, Lu CL. A Comparison between Chicago Classification Versions 3.0 and 4.0 and Their Impact on Manometric Diagnoses in Esophageal High-Resolution Manometry Cases. *Diagnostics (Basel)*. 2024. № 14(3) P. 263. doi: 10.3390/diagnostics14030263.
12. Jung KW. [Chicago Classification ver. 4.0: Diagnosis of Achalasia and Esophagogastric Junction Outflow Obstruction]. *Korean J Gastroenterol*. 2022. № 79(2). P. 61-65. Korean. doi: 10.4166/kjg.2022.017.
13. Horton A, Jawitz N, Patel A. The Clinical Utility of Provocative Maneuvers at Esophageal High-resolution Manometry (HRM). *J Clin Gastroenterol*. 2021. № 55(2). P. 95-102. doi: 10.1097/MCG.0000000000001466.
14. Lee TH. [Chicago Classification ver. 4.0: An Overview of Esophageal Motility Disorders on High-resolution Manometry]. *Korean J Gastroenterol*. 2022. № 79(2). P. 55-60. doi: 10.4166/kjg.2022.015.
15. Fox MR, Sweis R, Yadlapati R, Pandolfino J, Hani A, Defilippi C, Jan T, Rommel N. Chicago classification version 4.0© technical review: Update on standard high-resolution manometry protocol for the assessment of esophageal motility. *Neurogastroenterol Motil*. 2021. № 33(4). e14120. doi: 10.1111/nmo.14120.
16. Sallette M, Lenz J, Mion F, Roman S. From Chicago classification v3.0 to v4.0: Diagnostic changes and clinical implications. *Neurogastroenterol Motil*. 2023. № 35(1). e14467. doi: 10.1111/nmo.14467.
17. Novel scale for evaluating the therapeutic efficacy of peroral endoscopic myotomy in achalasia / K Takahashi et al. *J Gastroenterol*. 2024. № 59(8). P. 658-667. doi: 10.1007/s00535-024-02119-6.
18. Yodice M., Mignucci A., Shah V., Ashley C., Tadros M. Preoperative physiological esophageal assessment for anti-reflux surgery: a guide for surgeons on high-resolution manometry and pH testing. *World J Gastroenterol*. 2021. № 27. P. 1751-1769. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i16.1751>.
19. Riva CG, Siboni S, Sozzi M, Lazzari V, Asti E, Bonavina L. High-resolution manometry findings after Linx procedure for gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2020. № 32(3). e13750. doi: 10.1111/nmo.13750.

20. Stadnicki A, Kurek J, Klimacka-Nawrot E, Stadnicka A, Rerych K. Identification of Sliding Hiatus Hernia by High-Resolution Manometry and Upper Gastrointestinal Endoscopy in Patients with Gastro-Oesophageal Reflux Disease. *J. Clin. Med.* 2022. № 11. P. 6906. <https://doi.org/10.3390/jcm11236906>.
21. Utilizing Esophageal Motility Tests in Diagnosing and Evaluating Gastroesophageal Reflux Disease / W. Yang et al. *Diagnostics (Basel)*. 2024. № 14(14). P. 1467. doi: 10.3390/diagnostics14141467.
22. Garbarino S, Horton A, Patel A. The Utility of Esophageal Motility Testing in Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Curr Gastroenterol Rep.* 2019. № 21(8). P. 37. doi: 10.1007/s11894-019-0704-7.
23. Layne SJ, Lorsch ZS, Patel A. Novel Diagnostic Techniques in the Evaluation of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Dig Dis Sci.* 2023. № 68(6). P. 2226–2236. doi: 10.1007/s10620-023-07901-9.
24. Ineffective esophageal motility in Chicago Classification version 4.0 better predicts abnormal acid exposure / QJ et al. *Zhuang Esophagus.* 2022. № 19(1). P. 197–203. doi: 10.1007/s10388-021-00867-5.
25. de Padua F, Herbella FAM, Patti MG. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in named manometric patterns of dysmotility according to the Chicago Classification 4.0. *Dis Esophagus.* 2022. № 35(10). doi: 10.1093/dote/doac023.
26. High-resolution manometry is superior to endoscopy and radiology in assessing and grading sliding hiatal hernia: A comparison with surgical in vivo evaluation / S Tolone et al. *United European Gastroenterology Journal.* 2018. № 6(7). P. 981–989. <https://doi.org/10.1177/2050640618769160>.
27. High-resolution 3-dimensional tomography may be a useful tool for understanding the anatomy of hiatal hernias and surgical planning of patients eligible for laparoscopic or robotic antireflux surgery / A.V. Santana et al. *Surg Endosc.* 2023. Vol. 38. P. 780–786. <https://doi.org/10.1007/s00464-023-10599-5>.
28. Esophagogastric junction morphology assessment by high resolution manometry in obese patients candidate to bariatric surgery / S Tolone et al. *Int J Surg.* 2016. № 28(1). P. 109–113. doi: 10.1016/j.ijvsu.2015.12.047.
29. Rengarajan A, Gyawali CP. High-resolution Manometry can Characterize Esophagogastric Junction Morphology and Predict Esophageal Reflux Burden. *J Clin Gastroenterol.* 2020. № 54(1). P. 22–27. doi: 10.1097/MCG.0000000000001205.
30. Fox M, Bredenoord AJ. High-resolution manometry: moving from research into clinical practice. *Gut.* 2008. № 57(3). P. 405–423. doi: 10.1136/gut.2007.126128.
31. Preoperative diagnostic workup before antireflux surgery: an evidence and experience-based consensus of the Esophageal Diagnostic Advisory Panel / BA Jobe et al. *J Am Coll Surg.* 2013. № 217(4). P. 586–597. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2013.05.023.

Отримано/Received 09.10.2024

Рецензовано/Revised 20.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 29.10.2024 ■

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>

Nataliya Prolom, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Head of 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: prolom1978@gmail.com; phone: +380 (67) 284-11-07; <https://orcid.org/0000-0001-8134-8735>

Serhiy Tarabarov, PhD in Medicine, 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: kozyra@ua.fm; phone: +380 (67) 794-22-99; <https://orcid.org/0000-0002-5298-5433>

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. Y.M. Stepanov — concept of research; N.V. Prolom — design of research, writing an article; S.O. Tarabarov — performing examinations.

Yu.M. Stepanov, N.V. Prolom, S.O. Tarabarov

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

The latest diagnostic methods for esophageal and gastric examinations. High-resolution manometry is now available in Ukraine

Abstract. To date, there are several advanced methods for diagnosing esophageal and gastric disorders that are actively used in clinical practice, among which high-resolution (HR) manometry stands out. This innovative study provides an opportunity to assess in detail the functional state of the esophagus, in particular the coordination of muscle contractions during swallowing and the function of the lower esophageal sphincter. HR manometry is an effective tool for detecting motility disorders such as achalasia, gastroesophageal reflux disease, diffuse esophageal spasm, as well as other functional disorders that can affect the process of swallowing and moving food through the esophagus. One of the main advantages of HR manometry is accurate diagnosis of functional esophageal disorders due to the use of special catheters with numerous sensors located at a short distance from each other (about 1 cm). This allows you to create detailed topographic maps of pressure in the esophagus, which show the contraction of its muscles in real time. Thanks to this high resolution, it is possible to detect even minor motility disorders that previously went unnoticed when using traditional diagnostic methods. HR manometry has significantly improved

the diagnosis of achalasia due to the ability to clearly identify three subtypes of this disease (classic achalasia, pan-esophageal pressure, and spastic achalasia). This allows doctors not only to make a more accurate diagnosis, but also to choose the optimal treatment strategy adapted to the specific type of disorder. In case of gastroesophageal reflux disease, HR manometry helps assess the function of the lower esophageal sphincter and diaphragm, which is important for detecting diaphragmatic weakness, which is one of the main causes of pathological reflux. In addition, this method makes it possible to diagnose concomitant peristalsis disorders that affect the ability of the esophagus to clear from acid reflux, thereby helping doctors better understand the mechanism of the disease and prescribe more effective treatment. Thus, HR manometry has a key place among modern methods for diagnosing esophageal disorders, allowing not only to accurately detect motility disorders, but also to optimize treatment. This significantly improves patients' quality of life, as it helps doctors choose the most effective therapeutic strategies based on accurate data about esophageal function.

Keywords: high-resolution manometry; gastrointestinal diseases

УДК 614.2+614.4:37.04

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.58.4.2024.645>

Чабан М.П.¹, Шевцова З.І.², Гапонов В.В.³

¹ Дніпропетровська обласна універсальна наукова бібліотека ім. Первоучителів слов'янських Кирила і Мефодія, м. Дніпро, Україна

² ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

³ Дніпровський державний медичний університет МОЗ України, м. Дніпро, Україна

Загадка Тараса Білозерського, доктора і фабриканта

Резюме. У статті розповідається про походження Тараса Білозерського — сина близьких друзів видатного українського поета Тараса Шевченка. Увага приділяється медичній кар'єрі Тараса Білозерського: участі в боротьбі з епідемією холери на Кавказі та в Криму, роботі ординатором в Обухівській лікарні. Подано перелік його наукових праць. Описано шлях, який пройшов медик: від лікаря до знаного нафтопромисловця, заводчика і домовласника. Показано його життя в еміграції.

Ключові слова: Василь Михайлович Білозерський; Надія Олександрівна Білозерська; Тарас Білозерський; Микола Білозерський; поет Тарас Шевченко; письменники Пантелеймон Куліш і Ганна Барвінок; Кирило-Мефодіївське товариство; епідемія холери; Обухівська лікарня; хутір Мотронівка; Чернігівщина; нафтопромисловець і заводчик

Традиції доброчинності й милосердя склалися в Україні впродовж століть і споконвіку притаманні українській душі. У XIX — на початку XX століть добродійництво набуває особливого поширення серед представників відомих родин: Чиколенків, Ханенків, Смиренків, Терещенків, Бродських та інших. Не стали винятком й катеринославські меценати, серед них Родзянки, Урусови, Василенки, Хрінникови, Алексеєви, Миклашевські, Струкови, Капністи, Пчолкіни, Алексеєнки, Ілляшенки, Куліченки, Кудашеви та інші. Розвиток і вдосконалення надання медичної допомоги були б недостатньо ефективними без підтримки так званих попечителів (опікунів). Представники медичного кола завдяки своїм можливостям теж займалися благодійністю. Не була винятком і родина Білозерських.

Походження

За рік до своєї смерті, 16 березня 1860 року, Тарас Шевченко отримав у Петербурзі лист від свого приятеля, що жив там же, Василя Білозерського. У Василя щойно народився син, і щасливий батько прагнув поділитися радістю: «Поспішаю, дорогий наш Кобзарю, Тарасе Григоровичу, з вісткою: сьогодні ранком, у пів-четвертій годині дав нам Бог сина. Маємо надію,



Герб роду Білозерських

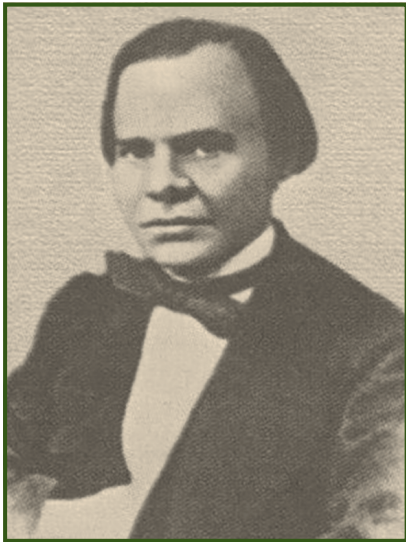
© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2024

© 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.



**Член Кирило-Мефодіївського товариства
Василь Михайлович Білозерський,
батько Тараса Білозерського**



**Надія Олександрівна
Білозерська,
мати Тараса Білозерського**

що Ви не одмовитесь з нами покуматься. Жінка моя перва захотіла, щоб Ви, а не хто інший, були хрещеним батьком. Благословіть же малого козака на виріст і на розум...» [1].

Дивна річ: знайти яку-небудь документально підтверджену інформацію про те, чи став Т.Г. Шевченко хрещеним батьком народженого хлопчика, не вдалося. Щоправда, академік Кирило Студинський 1936 р. у Львові написав статтю про Василя Білозерського, у якій мимохідь торкнувся цього питання, зокрема процитував сестру Білозерського — Ганну Барвінок. Жінка писала 22 жовтня 1906 р. у Відень докторові Івану Пулію: «Брат Василь, великий освічений і поетичний чоловік, прихильний до інтересів рідної України, знав усі подробиці української мови — пісні, прислів'я, і не навчив своїх дітей; вельми схибнув проти рідної матері України...»

У свою чергу, Кирило Студинський від себе додав: «Чоловік із жіночим серцем», В. Білозерський, як сам собі характеризував, не мав настільки сильної волі, щоб його син, а хрещеник Тараса, не пропав для українства» [2]. І ось тут починається низка загадок. Отже, у Шевченка був хрещений син на прізвище Білозерський? Те, що наш персонаж носив ім'я Тарас, звичайно, не випадково. Його батьки назвали сина на честь Кобзаря. Але як він міг бути його хрещеником? Шевченко помер у 1861 р. Тарас Білозерський, за наявними в нас даними, народився в 1863 р. Можливо, був ще один син? Чи Тарас Білозерський народився таки 16 березня 1860 року, а в архівний матеріал вкралася помилка (1863 рік замість 1860-го)?

Відомо, що у Василя та Надії Білозерських було троє дітей — Тарас, Микола і Лідія. Отже, майбутній нафтовий король і ділок Тарас Васильович Білозерський народився 17 червня 1863 року. Добре, помилка могла вийти з роком. Але і дата не збігається! 17 червня замість 16 березня. Можна припустити, що в Білозерських народився хлопчик у березні 1860 року, його хрестив Тарас

Шевченко, потім малий помер і нового сина назвали знову Тарасом... Але це лише припущення.

У загальному гербовнику дворянських родів Російської імперії подано герб роду Білозерських. У срібному хвилеподібно пересіченому щиті зображено дев'ять лазурових риб, які пливають діагонально, у три ряди. У червленій главі щита — срібний тесак із золотою рукояткою. Щит увінчаний дворянським коронованим шоломом. Нашоломок: малоруський козак у своєму вбранні, який тримає у правій руці срібну шаблю із золотою рукояткою. Шар: праворуч — лазуровий зі сріблом, ліворуч — червлений зі сріблом. Девіз: «Обов'язок воїна — відвага» зі срібними літерами на лазуровій стрічці.

Тарасів батько, Василь Михайлович Білозерський (1825–1899), був одним з організаторів Кирило-Мефодіївського товариства, приятелем Тараса Шевченка, видавав у Петербурзі український журнал «Основа» (1861–1862) [3]. Старший брат Василя, Віктор Михайлович, допомагав у поліпшенні долі кирило-мефодіївців після викриття товариства навесні 1847 року. Зокрема, займався справами свого молодшого брата Василя і зятя Пантелеймона Куліша, які під час слідства перебували в Петропавлівській фортеці. А ще він підтримував молодшу сестру Олександру Білозерську-Куліш (у майбутньому письменницю Ганну Барвінок) [4, 5].

У своїх поїздках по Україні ми не могли оминати хутір Мотронівка Черкаської області. Там поховані представники родів Білозерських і Кулішів: Василь Білозерський, його сестра Олександра та її чоловік Пантелеймон Куліш. Наш земляк письменник В. Домонтович (Віктор Платонович Петров) присвятив амуричним справам Тарасового дядька твір «Романи Куліша».

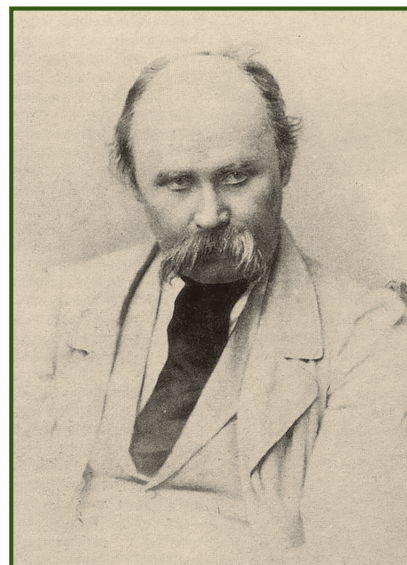
Мати Тараса, Надія Олександрівна, у дівочтві Ген (1828–1912), яка в 1856 р. стала дружиною Василя Михайловича, — історик літератури, перекладач, літератор, журналіст. А ще до 1878 року — завідувача Петербурзькими вищими жіночими курсами. Деякий час вона була секретарем Миколи Костомарова.



**Письменник Пантелеймон
Олександрович Куліш,
дядько Тараса Білозерського**



**Письменниця Ганна Барвінок
(Олександра Михайлівна
Білозерська, по чоловіку Куліш),
тітка Тараса Білозерського**



**Тарас Шевченко.
Фото 1860 року**

Творча спадщина Надії Білозерської:

1. Історико-літературний нарис «Василий Трофимович Нарезный» (1896 р., близько 300 сторінок), удостоєний Уваровської премії.
2. Нарис «Царское венчание в России» (1896 р., 118 стор.).
3. Переклад разом з Марком Вовчком «Истории человеческой культуры» Георга Фрідріха Кольбе (1800–1884).
4. Самостійний переклад російською праці «Записки о Московии XVI века сэра Джерома Горсея» (1909).
5. Переклад творів Генрі Джеймса Самнера Мейна (1822–1888), Людвіга Фрідлендера (1824–1909), Чарльза Кінгслі (1819–1875).

З 1858 року сім'я Білозерських жила в Петербурзі. У 1867 році подружжя Білозерських розлучилося.

Особова справа Т.В. Білозерського в Петербурзькій Обухівській лікарні знайдена провідним генеалогом Росії Андрієм Шумковим, за що ми висловлюємо йому свою вдячність. Інформацію про Тараса Васильовича містить і «Формулярный список младшего ординатора Санкт-Петербургской городской Обуховской больницы, сверхштатного медицинского чиновника при медицинском департаменте Министерства внутренних дел, доктора медицины, надворного советника Т.В. Белозерского» (складений у 1901 році), з якого довідуємося про професійний шлях нашого героя.

Народився Тарас Васильович 17 червня 1863 року, православний, із дворян. Після закінчення курсу в Імператорській військово-медичній академії визнаний 25 листопада 1889 року «лекарем». 4 грудня 1889 р. йому виданий диплом № 438/5149. На його прохання допущений до виконання обов'язків понадштатного ординатора Обухівської лікарні. 29 листопада того ж року Тараса Білозерського відрядили до Імператорської військово-медичної академії для наукового вдосконалення на 11 місяців із призначенням на посаду молодшого понадштатного медичного чиновника при Медичному

департаменті з 1 лютого 1890 р. Потім ще перебув у від'їзді туди ж з 1 лютого по 1 травня 1891 року та з 1 січня 1892 року — на десять місяців.

Боротьба з холерою

Важливою сторінкою в професійній медичній діяльності Тараса Білозерського була боротьба з холерою — хворобою, що лютувала в ті часи. Молодого лікаря відправили в розпорядження Головного начальника цивільної частини на Кавказі для участі в ліквідації холери з 28 червня по 22 вересня 1892 року. За відмінну працю в боротьбі з епідемією (1892 рік) 10 червня 1894 року його нагородили орденом Святої Анни 3 ступеня. А ще лікар був з 28 лютого 1893 року в розпорядженні правління товариства Грязе-Царициньської залізниці для вжиття заходів проти холерної епідемії.

Мав Тарас Білозерський і заслуги перед Кримом. Лікаря відправили в розпорядження таврійського губернатора для боротьби з епідемією холери і посилення карантинного нагляду в Євпаторійському карантинному агентстві з 21 серпня по 13 жовтня 1893 року.

Медична кар'єра

Спеціальною постановою конференції Імператорської військово-медичної академії, яка відбулася 4 травня 1896 року, Тарас Білозерський був удостоєний ступеня доктора медицини. Диплом виданий від 30 травня 1896 року за номером 498-3737. Також Т.В. Білозерського затвердили титулярним радником 5 липня 1896 року зі старшинством з 1 лютого 1890 року. У колезькі асесори поставлений 21 грудня 1896 року зі старшинством з 1 лютого 1893 року, у надвірні радники — 15 березня 1897 року зі старшинством з 1 лютого 1897 року. Наказом Санкт-Петербурзького градоначальника від 9 лютого 1901 року його призначили молодшим ординатором Обухівської лікарні з 28 листопада 1900 року. 21 червня 1901 р. Тарас Білозерський став понадштатним старшим медичним чиновником при медичному департаменті

МВС. Звільнений зі служби на його прохання 22 травня 1905 року через розлад здоров'я [8]. У 1905 році Т. Білозерський проживав за петербурзькою адресою: Загородний пр., б. 27. Відомо, що 1 червня 1918 року лікар просив департамент МВС повернути йому ті документи, які він не взяв при звільненні.

В електронному каталозі Російської державної бібліотеки ми виявили дві медичні праці Тараса Васильовича:

1. Материалы для описательной бактериологии острых эпидемических желудочно-кишечных катаров: Диссертация на степень доктора медицины Т.В. Белозерского / Из лаборатории Обуховской городской больницы. Серия докторских диссертаций, допущенных к защите в Императорской военно-медицинской академии в 1895—6 учебном году. Санкт-Петербург: «Центр», типо-литография М.Я. Минкова, 1896. Далі опис в РДБ: «146, [6] с., 4 л. цв. ил. 22».

2. Случай анкилозирующего ревматизма / [Соч.] Д-ра Т.В. Белозерского; (Из нервного отделения Обуховской больницы). [Санкт-Петербург]: тип. Стасюлевича, ценз. 1900.

Мабуть, на підставі «Российских медицинских списков» бібліотека вказала рік народження Тараса Білозерського 1863-й. Це вже друге джерело, що спростовує версію, нібито Тарас Васильович був хрещеним сином Тараса Шевченка. У 1893 році його адреса в Петербурзі — вулиця Ямська, 23. Місце роботи — понадштатний ординатор в Обухівській лікарні («Фонтанка, д. 106 и Загородный, 47»). Тоді ж він фігурує й у списку тимчасових санітарних лікарів. І нарешті, в загальноміському списку «Практикующие врачи» проти його прізвища зазначено: «Внутренние и нервные (болезни)» [6].

Продовжимо наші дослідження в довідниках і адресних книгах. Так, адресна книга 1897 року сповіщає про нашого героя все те ж: «Белозерский Тарас Васильевич, практикующий врач, ординатор Обуховской больницы, Загородный, 27—19» [7, с. 149]. Будинок, в якому він жив, належав князівнам Ерістовим. Раніше він понадштатний ординатор Обухівської лікарні. У списку «Врачебный персонал улицами города» його адреса змінена з домашньої на роботу: «Загородный, 27» [7, с. 2760] і «Лештуков пер., 19» [7]. У списку «Врачебный персонал по специальностям» вказано те ж саме з додаванням «Вн. и нервн. Ежедн. от 4—5 ст.». У 1898 і 1904 роках Тарас Білозерський значиться як доктор медицини. Адреса: Загородный, 27—19 (кут Лештукова). У 1904 році — Обухівська лікарня, лікарня Товариства лікарської допомоги, директор товариства «Нафта».

Особисте життя

11 квітня 1890 року Тарас Білозерський поєднався шлюбом у церкві Петербурзької імператорської медико-хірургічної академії з Ольгою Флорентіївною Чайковською. З причини невірності Тараса Васильовича шлюб розірвано наказом Св. Синоду від 10 лютого 1898 р. № 873, з дозволом позивачці Ользі Флорентіївні, як першошлюбній, яка має ще молоді роки, вступити в новий шлюб, із засудженням відповідача Тараса Васильовича на повсякчасну безшлюбність. Її сестра, Тетяна



**Хутір Мотронівка на Чернігівщині.
Історико-меморіальний музей-заповідник
«Ганнина пустинь». Тут жив Пантелеймон Куліш
із дружиною Ганною Барвінок**

Флорентіївна Чайковська, стала учасницею революційної організації «Народна воля». А хто ж ця жінка, через яку наш герой був так суворо засуджений? Це нам поки невідомо.

Ядро революційної народницької організації «Чайковці» становили студенти медико-хірургічної академії. Головним завданням гуртка, крім самоосвіти, було об'єднання передового студентства Петербурга та інших міст, пропаганда серед робітників і селян з метою підготовки соціальної революції.

Брат Микола Білозерський

У довіднику за 1896 рік знаходимо вже двох Білозерських — братів Миколу Васильовича і Тараса Васильовича. Микола був названий на честь Миколи Івановича Костомарова, який став його хрещеним батьком, а хрещеною матір'ю обрана Олександра Білозерська-Куліш (сестра Василя Михайловича). Микола скінчив Лісотехнічну академію в Санкт-Петербурзі, мешкав на Василівському острові, 10 лінія, 5. Колезький асесор Микола Васильович Білозерський працював на скромній чиновницькій посаді в 7 відділенні лісового департаменту Міністерства землеробства та державних маєтностей. А ще він захоплювався збиранням античних, виключно грецьких, монет. Обирався дійсним членом Імператорського археологічного інституту в Петербурзі.



**Хутір Мотронівка. Могили Пантелеймона Куліша,
Ганни Барвінок і Василя Білозерського**

У 1903 році з передмовою Миколи Білозерського вийшла його невелика «Справочная книга для коллекционеров памятников старины в России (преимущественно монет)» [9]. Це видання, виявляється, і понині має попит, передруковане фотоспособом у сучасному російському журналі «Антиквариат» у 2008 році.

Заводчик, нафтопромисловець

Як же лікар, який працював у лікарні для бідних людей, раптом став великим заводчиком, пов'язаним із товариством «Нафта»? Завдяки чому злетіла вгору зірка Тараса Білозерського? Чому фортуна стала прихильною до нього? Може, зіграла свою роль поїздка на Кавказ для боротьби з холерою влітку й восени 1892 року? А може, знайомство з дуже впливовою жінкою? Це поки що наші припущення.

Ось що написано про нього в історико-біографічному довіднику Михайла Баришнікова «Деловой мир России» (1998): «Белозерский Тарас Васильевич. Крупный предприниматель, домовладелец, штатный врач Обуховской больницы для бедных, статский советник. В 1899 занял директорский пост в одном из крупнейших нефтепромышленных обществ — Русском товариществе «Нефть». Владелец нефтеносных участков в Бакинском районе. Был председателем правления девяти компаний: «Биохром», Подрядного бурения, «Каспийский машиностроительный завод», «И.Ф. Колесников», «А.С. Меликов», «Металлизатор», «Нефть», «Нафталанское нефтепромышленное», «Р. Голик и А. Вильборг».

В пятнадцати других обществах был членом правления: АРМО, Апшеронское нефтяное, «Арамазд», Волго-Черноморское, «Варинские заводы», «Лианозова Г.В. и сыновья», «Мантышев А.И. и К», «Молот», «Русская Пущолоана», «И.Н. Тер-Акопов», «Эмба», «М.Г. Алибегов», нефтепромышленное и разведочное, Терское и Петербургское нефтепромышленные общества. В деловых операциях поддерживался Русско-Азиатским банком» [10].

У довідниках «Весь Петербург» Тарас Білозерський фігурує постійно. Виявилось, що він став директором

товариства «Нафта» не в 1899 році, як писав М. Баришніков, а як мінімум на три роки раніше. Тарас Білозерський жив усе на тій же Ямській, 23. У тій же книзі він значиться і як житель «Разъезжей улицы», 23 (може, це інша назва Ямської?), будинок швейцарського громадянина Федора Федоровича Вебера. Вказаний керуючий будинком, і жодних інших мешканців.

У тому ж 1896 році Тарас Білозерський уже фігурував серед керівництва товариства «Нафта», контора якого розташовувалась у Петербурзі на Іванівській, 12–6. Головою правління був В.П. Брадке, а директорами — А.Е. Сувчінський і Т.В. Білозерський [8, с. 2236]. На початку ХХ століття Тарас Білозерський став головою однієї з найбільших нафтопромислових компаній Росії. Сучасники-англійці називали Етьєна (Степана) Ліанозова з «Товариства нафтового виробництва Р.М. Ліанозова і синів» і Тараса Білозерського двома найбільш впливовими ділками в російській нафтовій промисловості.

У 1910-х роках Тарас Білозерський (мешкав на вул. Жуковського, 15) — гласний Петроградської міської думи, статський радник, фабрикант, відомий підприємець і заводчик — входив у правління п'ятнадцяти столичних нафтових компаній, а ще обіймав керівні посади в численних фірмах, правління яких перебувало поза столицею. Тарас Васильович володів нафтовими ділянками в Бакинському районі, був директором, головою та членом правління багатьох бакинських компаній. А ще — одним з керівників Волзько-Чорноморського торгово-промислового акціонерного товариства. У травні 1915 року Тарас Білозерський з колегами займається золоторудними родовищами. Білозерському та його колегам надано право оренди золотовмісної ділянки на річці Вовчій, що на Чукотському півострові, для розробки покладів золота.

Наш промисловець був вкладником акціонерного товариства «Биохром», заснованого піонером кольорової фотографії Сергієм Михайловичем Прокудіним-Горським (1863–1944), який увічнив себе на березі однієї з річок. Фірма впроваджувала винаходи у сфері кольорової фотографії, кінематографії та друкарської справи. Напередодні Лютневої революції 1917 року Білозерський, сподіваючись на підтримку влади, підготував проект участі компанії у створенні патріотичних кінострічок, але не встиг його здійснити.

Багатий домовласник

Маючи значні статки, Тарас Білозерський придбав будинок у Петербурзі на Великій Дворянській, 25 (за радянських часів вулиця Куйбишева), збудований у 1874 році архітектором А. Парландом для спадкової почесної громадянки В.Р. Глушкової. На вимогу господаря Т. Білозерського архітектор А. Оль перестроював споруду в неокласичному стилі. Цей гарний особняк зберігся до нашого часу. Нині в ньому функціонує дитяча міська поліклініка № 19.

А ще Тарас Васильович Білозерський придбав дорогу нерухомість у дачній замиській місцевості — в селищі Каннельярві (Kanneljärvi) під Петербургом на озері з такою ж назвою. Список власників чудових дач склався з 22 осіб. Серед них значився й Тарас Білозерський.



Фотограф Сергій Прокудін-Горський

Також знаходимо його ім'я серед землевласників в Алушті. Це сталося через В.І. Стахеєва, з яким вони розробляли нафтові родовища в Західному Казахстані (нині місто Емба в Актюбінській області). В. Стахеєв перекачував величезні гроші з державної скарбниці, отримавши контракт на постачання хліба в армію. У січні 1919 року Тарас Білозерський ще значився серед алуштинських землевласників (назва місцевості «Професорський куточок»). За радянських часів цей район міста перейменовано на «Робочий куток», нині повернено первинну історичну назву.

В еміграції

Після революції Тарас Білозерський опинився в еміграції в Парижі. Одне з небагатьох свідчень знаходимо в книзі Олега Платонова «Таємна історія масонства». Улітку 1920 року в Парижі була створена «Российская финансовая, промышленная, торговая ассоциация», переважно з російських масонів. Серед членів ради був і Тарас Білозерський. Банкіри й підприємці, які входили до цієї асоціації, активно фінансували органи її друку та масонські заходи. За даними дослідника білого руху Сергія Володимировича Волкова, нафтопромисловець Тарас Володимирович Білозерський у 1920–1921 роках був членом «Ділового комітету» для допомоги російській армії в боротьбі з більшовиками. Помер Тарас Білозерський 19 вересня 1925 року в Парижі.

Ось такий лабіринтовий шлях пройшов Тарас Білозерський: від звичайного лікаря — до нафтового магната. З часом від лікарської практики він відмовився, надавши перевагу бізнесу. Напевно, допомогло і впли-

вове оточення, і власні підприємницькі риси характеру, інтуїція, удача й незнаний нами подарунок долі. Так вдало склалися пазли. Нам, українцям, шкода, що син близьких друзів Тараса Шевченка, на жаль, був втрачений для України.

Список літератури

1. *Листи до Тараса Шевченка*. К.: Наукова думка, 1993. С. 145.
2. *Студинський К. Василь Михайлович Білозерський, його життєпис / К. Студинський. «Основа» й зв'язки з Галичиною*. Варшава: Наша культура, 1936. Кн. 8–9. С. 582.
3. *Бернштейн М.Д. Журнал «Основа» і український літературний процес кінця 50–60-х років XIX ст.* Київ, 1959.
4. *Левенець Ю.А. Василь Білозерський. УІЖ*. 1994. № 2/3.
5. *Петров В. Т. Шевченко, П. Куліш, В. Білозерський — їх перші зустрічі*. К.: Україна, 1925. Кн. 1–2.
6. *Адресная книга города С.-Петербурга на 1893 год / под ред. П.О. Яблоновского*. СПб., 1893. 1094 с.
7. *Адресная книга города С.-Петербурга на 1897 год / под ред. П.О. Яблоновского*. СПб., 1897. 2771 с.
8. *Адресная книга города С.-Петербурга на 1896 год / под ред. П.О. Яблоновского*. СПб., 1896.
9. *Белозерский Н. Справочная книга для коллекционеров памятников старины в России (преимущественно монет)*. Санкт-Петербург: тип. Р. Шахт и К°, 1903. С. 65.
10. *Барышников М. Деловой мир России*. СПб., 1998.

Отримано/Received 23.09.2024

Рецензовано/Revised 28.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 02.11.2024 ■

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.P. Chaban¹, Z.I. Shevtsova², V.V. Gaponov³

¹ Dnipropetrovsk Regional Universal Scientific Library named after the First Slavic Teachers Cyril and Methodius, Dnipro, Ukraine

² State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

³ Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

The mystery of Taras Bilozerskyi, doctor and manufacturer

Abstract. The article explores the distinguished heritage of Taras Bilozerskyi, the son of close friends of the prominent Ukrainian poet Taras Shevchenko. It delves into Bilozerskyi's medical career, highlighting his contribution to combating the cholera epidemic in the Caucasus and Crimea, as well as his role as a resident doctor at Obukhiv hospital. The article also presents a list of his scientific publications. Furthermore, it traces his journey from a doctor to

a prominent oil producer, breeder and landlord. His life in exile is also shown.

Keywords: Vasyl Mykhailovych Bilozerskyi; Nadiia Oleksandrivna Bilozerska; Taras Bilozerskyi; Mykola Bilozerskyi; poet Taras Shevchenko; writers Panteleimon Kulish and Hanna Barvynok; Brotherhood of Saints Cyril and Methodius; cholera epidemic; Obukhiv hospital; Motronivka farm; Chernihiv region; oil producer and breeder

С.М. Ткач — вчений, наставник і друг

З глибоким сумом колектив Інституту гастроентерології НАМН України та редакційна колегія збірника «Гастроентерологія» повідомляють про важку втрату: 25 листопада 2024 року пішов із життя видатний вчений, доктор медичних наук, професор, лікар-гастроентеролог вищої категорії, невтомний дослідник і прекрасна людина — **Сергій Михайлович Ткач**.

Сергій Михайлович був не лише блискучим фахівцем у галузі гастроентерології, але й душею наукової спільноти. Його багаторічна праця охоплювала фундаментальні проблеми гастроентерології, серед яких дослідження мікробіому кишечника, трансплантація фекальної мікробіоти та інші інноваційні методи лікування гастроінтестинальних захворювань. Внесок професора Ткача у розвиток української медицини важко переоцінити. Його книги стали основою для навчання багатьох поколінь лікарів, а його доповіді та статті формували сучасний підхід до лікування гастроентерологічних захворювань.

Сергій Михайлович був багаторічним другом та автором збірника Інституту гастроентерології. Плідними результатами його активної співпраці з інститутом стали спільні наукові впровадження, наукові конференції, семінари та численні публікації у збірнику «Гастроентерологія». Його участь у роботі редакційної колегії збірника була запорукою високого рівня наукових статей і популяризації передових знань у галузі гастроентерології.

До останніх днів Сергій Михайлович продовжував активно працювати, розвиваючи науку, беручи участь в освітніх заходах та надихаючи колег. Сергій Михайлович залишив по собі не лише значну кількість наукових робіт, але й численних учнів, які продовжуватимуть його справу.

Світла пам'ять про Сергія Михайловича назавжди залишиться в наших серцях. Його внесок у медицину та науку житиме в його роботах та в серцях усіх, хто мав честь працювати поруч із ним.



Висловлюємо щирі співчуття рідним, друзям і колегам Сергія Михайловича.

Світла пам'ять і вічний спокій великому вченому, наставнику та другу.

**Головний редактор
збірника «Гастроентерологія»,
член-кор. НАМН України,
професор Юрій Степанов ■**

ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



AKSAMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

(044) 390 0055
AKSAMED.UA

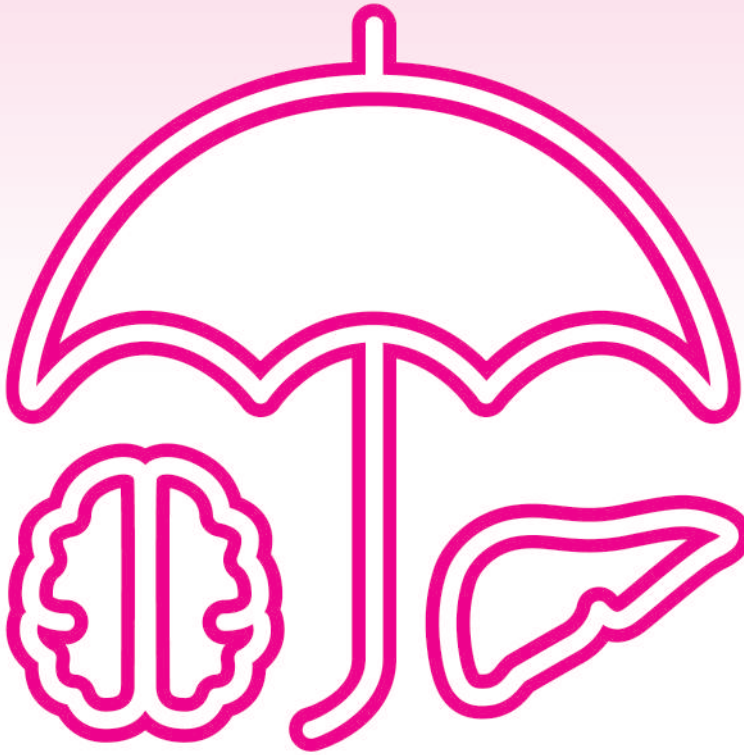
Ліцензія МОЗ України серія АГ №599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

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 карбоаміотрансфери та карбоаміофосфатсинтети, 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

