



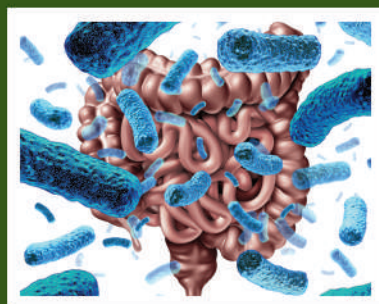
ISSN 2308-2097 (print)
ISSN 2518-7880 (online)

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

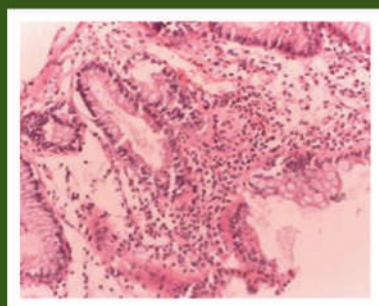
Том 56, № 2, 2022

www.gastro.org.ua

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY



- **Метаболіти кишечника в активації імунітету людини**



- **Нова градація морфологічних ознак запалення, що характеризують тяжкість НВК**

Том 56,
№ 2,
2022

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

www.mif-ua.com

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

Мезим[®], а відтепер ще і *в капсулах!*¹

Ціну знижено!*



Мінітаблетки¹

Мезим[®] капсули 10000/25000

Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Інформація про безрецептурний лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я. Перед прийомом обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією¹ для медичного застосування Мезим[®] капсули 10000/25000 від 25/02/2020, РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02 (особливо розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»). **Діюча речовина.** Порошок з підшлункових залоз (свиней); МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000: 1 капсула тверда містить порошок з підшлункових залоз (свиней) 153,5 (98,3-178,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопей), мінімальну амілолітичну активність 9000 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 500 ОД ЄФ; МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000: 1 капсула тверда містить порошок з підшлункових залоз (свиней) 356,1 (245,6-446,6) мг, що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД ЄФ, мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД ЄФ. **Показання.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, м'яса свиней (алергія на свинину) або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення. Проте, якщо розлади травлення зберігаються, епізодичний прийом препарату є доцільним у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти. **Спосіб застосування та дози.** Дозу потрібно підбирати індивідуально, відповідно до тяжкості порушення травлення та кількості жирів, що входять до складу їжі. Рекомендована доза на прийом їжі: 2-4 капсули препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 10000 (відповідає 20000-40000 ОД ЄФ ліпази) або 1 капсула препарату МЕЗИМ[®] КАПСУЛИ 25000 (відповідає 25000 ОД ЄФ ліпази). Зазвичай рекомендованою дозою є доза ліпази 20000-50000 ОД ЄФ на прийом їжі, але залежно від виду їжі, а також від ступеня тяжкості розладів травлення доза препарату може бути більшою. **Побічні реакції.** Дуже рідко: біль у животі, нудота, діарея, дискомфорт у животі, блювання.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Мезим[®] капсули 10000 / Мезим[®] капсули 25000, наказ МОЗ України № 527 від 25/02/2020, РП № UA/6763/01/01 та № UA/6763/01/02.

* Знижено ціни на Мезим[®] капсули 10000 і Мезим[®] капсули 25000 для дистриб'юторів. Більше інформації - запитуйте у представників компанії «Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ».

Виробник: Берлін Хемі АГ, Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина.
Адреса Представництва: Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ¹ в Україні – м. Київ, вул. Березняківська, 29.
Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89
UA_MEZ_25_2020_V1-print затв. 26/11/2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Гастроентерологія Gastroenterology

Gastroenterologia

Збірник наукових статей

Заснований у 1969 році

Періодичність виходу: 4 рази на рік

Том 56, № 2, 2022

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



ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Збірник наукових статей

Том 56, № 2, 2022

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:

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

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

Електронні адреси для звертань:

З питань публікації статей

gastro_sbornik@i.ua
gastrosbornik@gmail.com

З питань передплати

info@mif-ua.com
Тел. +38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами

та інформації про лікарські засоби

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Видання рекомендоване до друку та до поширення через мережу
Інтернет вченою радою ДУ «Інститут гастроентерології
НАМН України», протокол № 4 від 31.05.2022 р.

Зовнішні рецензенти:

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

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.
Наказ МОН України від 24.09.2020 р. № 1188. Категорія Б.

Українською та англійською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 10,13.
Тираж 3000 прим. Зам. 2022-gastro-84.

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпресс»

Головний редактор — Степанов Ю.М.,
директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор
(Дніпро)

Редакційна колегія:

Бабак О.Я., д.м.н., професор, професор кафедри внутрішньої
медицини № 1 Харківського національного медичного
університету (Харків)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)

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

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

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

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)

Відповідальний секретар:

Гравіровська Н.Г., к.м.н., пров. наук. співроб. (Дніпро)

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», 2022
© Заславський О.Ю., 2022

ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ GASTROENTEROLOGY

Gastroenterologia

Collection of Scientific Articles

Volume 56, № 2, 2022

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

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

Correspondence e-mails:

Department of publishing article

gastro_sbornik@i.ua
gastrobornik@gmail.com

Subscription department

info@mif-ua.com
Tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug
Promotion Department

reclama@mif-ua.com
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of SI «Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine», Protocol No 4 dated 31.05.2022.

External reviewers:

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

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 24.09.2020 № 1188.

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 20330-10130П.

Issued by State Registration Service of Ukraine 22/08/2013

Folio 60×84/8. Printer's sheet 10,13.

Circulation 3000 copies. Order 2022-gastro-84.

Publisher Zaslavsky O.Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107

Publishing entity certificate

ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief Yu.M. Stepanov,

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

Editorial board:

Babak O.Ya., MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Internal Medicine 1 of Kharkiv National Medical University (Kharkiv)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Executive secretary:

Gravirovska N.H., Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher (Dnipro)

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», 2022

© Zaslavsky O.Yu., 2022



Науково-практична конференція з міжнародною участю
«X наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України.
Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»
Україна, м. Дніпро, 16-17 червня 2022 р.



Шановні колеги!

X ювілейна сесія Інституту гастроентерології відбудеться у заплановані дати.

Зважаючи на існуючу необхідність продовжити безперервний професійний розвиток лікарів України з урахуванням складного для нашої країни часу, ми будемо використовувати всі можливості для проведення наших традиційних науково-практичних конференцій, які були заплановані на 2022 рік.

У цьому році ми проводимо X ювілейну наукову сесію Інституту гастроентерології. Ця конференція багато років поспіль є дуже популярною в колі лікарів та науковців нашої країни і стала традиційною.

Теми, які будуть запропоновані до уваги шановної аудиторії, є дуже актуальними:

1. Особливості ведення хворих із захворюваннями органів травлення в умовах воєнного часу.
2. Діагностика, лікування та профілактика захворювань органів травлення.
3. Етіологія та патогенез хвороб органів травлення (у тому числі експериментальні дослідження).
4. Новітні технології хірургічного лікування (у тому числі мініінвазивного) патології органів травлення.
5. Ключові питання діагностики та лікування хронічних запальних захворювань товстої кишки.
6. Передракові стани в гастроентерології та профілактика раку шлунково-кишкового тракту.
7. Діагностика, лікування та профілактика захворювань органів травлення у дітей.
8. Нутриціологія та лікувальне харчування при хворобах органів травлення.
9. Якість життя пацієнтів із захворюваннями органів травлення.

Планується участь провідних вчених України та світу.

Науковий керівник: член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології **Степанов Юрій Миронович.**

Конференція буде проводитись в режимі пленарних і секційних засідань, сателітних симпозиумів у формі дискусійної панелі в режимі онлайн (про правила реєстрації учасників буде повідомлено пізніше).

Конференція внесена до «Реєстру конгресів, з'їздів, симпозиумів, науково-практичних конференцій, які проводяться в Україні у 2022 році» за № 386.

Лікарі, які бажають взяти участь у науково-практичній конференції з міжнародною участю у режимі онлайн та отримати електронний сертифікат, мають зареєструватись за посиланням: <https://forms.gle/zjgqTdXckdD6vPqg7>

Участь у конференції безкоштовна.

По закінченню роботи конференції учасники отримають сертифікати (10 балів) відповідно до наказу МОЗ України від 22.02.2019 № 446, які враховуються при атестації лікарів.

З усіх питань звертайтеся до оргкомітету конференції:

Діденко В.І., заступник директора з наукової роботи, канд. мед. наук
E-mail: vladdidenko23@gmail.com Тел.: (067) 560 12 28

ПЕНТАСА

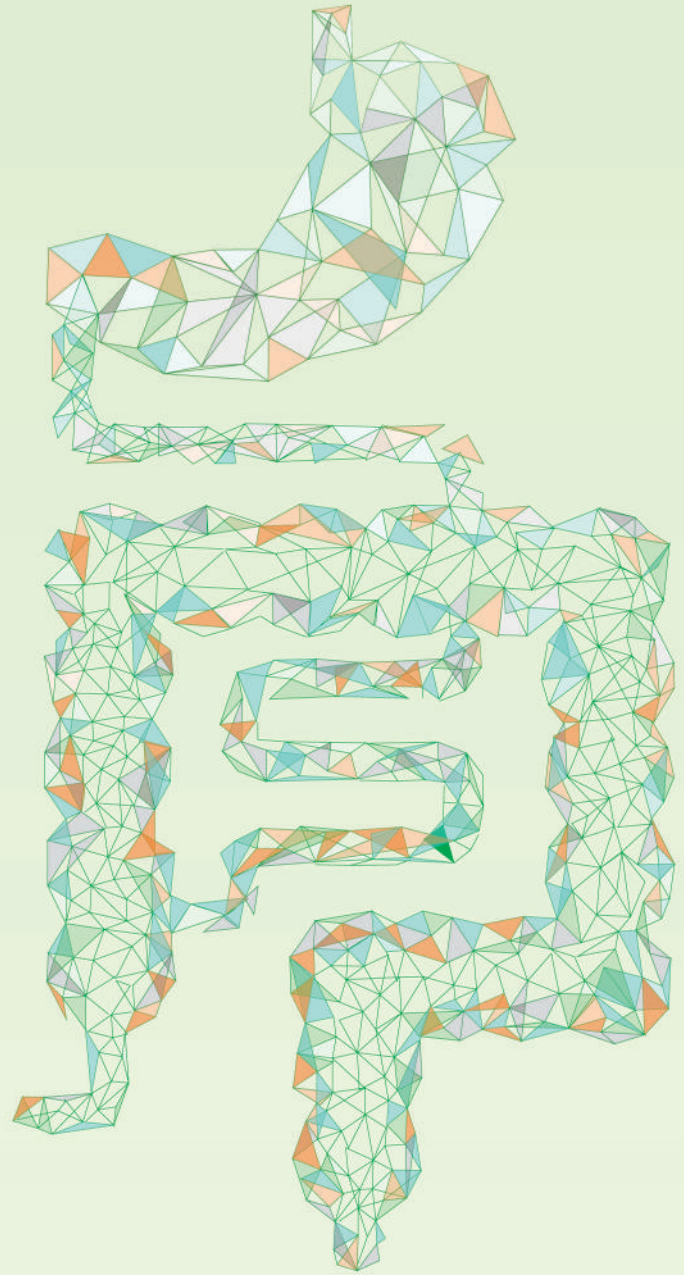
месалазин

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 блистері, по 5 або 10 блистерів у картонній коробці.

РП № UA/4990/01/01. Супозиторії ректальні. 1 супозиторій містить месалазину 1000 мг; по 7 супозиторіїв у блистері, по 4 блистери 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 проктит (супозиторії).

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

Спосіб застосування та дози.

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

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

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

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

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

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

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

Феррінг ГмбХ, Німеччина / Ferring GmbH, Germany,

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

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

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

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

UA/PEN/2021/02/001

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження

Original Researches

Патологія верхніх відділів
травного каналуPathology of Upper
Gastrointestinal Tract

- Бабінець Л.С., Галабіцька І.М.*
Аналіз стану калікреїн-кінінової системи
при коморбідному перебігу
хронічного панкреатиту
і цукрового діабету 2 типу 12
- Мосійчук Л.М., Демешкіна Л.В.,
Зигало Е.В.*
Гастроезофагеальна
рефлюксна хвороба, поєднана
з дисфункцією сфінктера Одді:
контроль якості життя пацієнтів 17

- L.S. Babinets, I.M. Halabitska*
Analysis of the condition
of the kallikrein-kinin system
in the comorbid course of chronic
pancreatitis and type 2 diabetes 12
- L.M. Mosiychuk, L.V. Demeshkina,
E.V. Zigalo*
Gastroesophageal reflux disease
combined with Oddi sphincter dysfunction:
control of health-related quality
of life in patients 17

Патологія печінки
і жовчовивідної системиPathology of Liver
and Biliary Excretion System

- Діденко В.І., Карачинова В.А.,
Кленіна І.А., Гайдар Ю.А.,
Ошмянська Н.Ю., Грабовська О.І.,
Галінський О.О., Вішнарєвська Н.С.*
Вплив гепатотропної
та метабіотичної корекції
на спектр вільних жирних кислот
при експериментальному
токсичному ураженні печінки 25

- V.I. Didenko, V.A. Karachynova,
I.A. Klenina, Yu.A. Gaidar,
N.Yu. Oshmianska, O.I. Hrabovska,
O.O. Halinskyi, N.S. Vishnarevskaya*
Influence of hepatotropic
and metabiotic correction
on the spectrum of free fatty
acids in experimental toxic
liver damage 25

Патологія кишечника

Bowel Pathology

- Дорофеев А.Е., Ткач С.М.,
Дядик О.О., Приходько В.М.*
Особливості слизового бар'єра
при функціональних захворюваннях
кишечника та неспецифічному
виразковому коліті 32

- A.E. Dorofeyev, S.M. Tkach,
O.O. Dyadyk, V.M. Prikhodko*
Features of the mucous
barrier in functional
bowel diseases
and ulcerative colitis 32

| | |
|---|---|
| <i>Гайдар Ю.А., Стойкевич М.В., Милостива Д.Ф., Тарасова Т.С.</i> Морфологічні особливості слизової оболонки товстої кишки при неспецифічному виразковому коліті різних ступенів тяжкості 38 | <i>Yu.A. Gaydar, M.V. Stoikevich, D.F. Mylostyva, T.S. Tarasova</i> Morphological features of the intestinal mucosa in ulcerative colitis in various forms of the disease 38 |
| <i>Степанов Ю.М., Стойкевич М.В., Кленіна І.А., Татарчук О.М.</i> Взаємозв'язок гуморальної ланки імунітету, цитокинової регуляції з коротколанцюговими жирними кислотами у хворих із запальними захворюваннями кишечника 46 | <i>Yu.M. Stepanov, M.V. Stoikevych, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk</i> Relationship between the humoral link of immunity, cytokine regulation with short-chain fatty acids in patients with inflammatory bowel diseases 46 |

Огляди та лекції

| | |
|---|---|
| <i>Степанов Ю.М., Демешкіна Л.В., Ягмур В.Б., Меланіч С.Л., Кіслова Р.М.</i> Сучасні підходи до обрахування нормальної маси тіла людини та взаємозв'язок її змін із захворюваннями органів травлення 53 | <i>Yu.M. Stepanov, L.V. Demeshkina, V.B. Yagmur, S.L. Melanich, R.M. Kislova</i> Modern approaches to the calculation of ideal body weight and the association of its changes with digestive system diseases 53 |
|---|---|

Матеріали конференції

**Тези науково-практичної конференції
з міжнародною участю
«Х наукова сесія Інституту
гастроентерології НАМН України.
Новітні технології в теоретичній
та клінічній гастроентерології»
(16–17 червня 2022 р., м. Дніпро, Україна)**

| | |
|---|---|
| <i>Антоненко П.П., Милостивий Р.В.</i> Ефективність препарату на рослинній основі за токсичного CCl ₄ -індукованого гепатиту у щурів 61 | <i>P.P. Antonenko, R.V. Mylostyvyi</i> Efficacy of plant-based drug in toxic CCl ₄ -induced hepatitis in rats 61 |
| <i>Бабій О.М., Пролом Н.В., Шевченко Б.Ф., Тарабаров С.О., Зеленюк О.В.</i> Етапність лікування ускладнень гриж стравохідного отвору діафрагми 61 | <i>O.M. Babii, N.V. Prolom, B.F. Shevchenko, S.O. Tarabarov, O.V. Zeleniuk</i> Stages of treatment of complications of esophageal hernia 61 |
| <i>Бабій О.М., Шевченко Б.Ф., Пролом Н.В., Коненко І.С., Гончар Г.В.</i> Новітній підхід до органозберігаючого втручання при холецистолітазі в поєднанні з внутрішньоміхуровою папілярно-тубулярною неоплазією: клінічний випадок 62 | <i>O.M. Babii, B.F. Shevchenko, N.V. Prolom, I.S. Konenko, G.V. Honchar</i> New approach to organ-sparing insertion in cholecystolithiasis in patients with internal papillary tubular neoplasia: a clinical case 62 |

Proceedings of the Conference

**Abstracts of the Research-to-Practice Conference
with International Participation “X Scientific Session
of the Institute of Gastroenterology of the National
Academy of Medical Sciences of Ukraine.
The Latest Technologies in Theoretical
and Clinical Gastroenterology”
(June 16–17, 2022, Dnipro, Ukraine)**

| | |
|---|---|
| <i>P.P. Antonenko, R.V. Mylostyvyi</i> Efficacy of plant-based drug in toxic CCl ₄ -induced hepatitis in rats 61 | <i>O.M. Babii, N.V. Prolom, B.F. Shevchenko, S.O. Tarabarov, O.V. Zeleniuk</i> Stages of treatment of complications of esophageal hernia 61 |
| <i>O.M. Babii, B.F. Shevchenko, N.V. Prolom, I.S. Konenko, G.V. Honchar</i> New approach to organ-sparing insertion in cholecystolithiasis in patients with internal papillary tubular neoplasia: a clinical case 62 | <i>O.M. Babii, B.F. Shevchenko, N.V. Prolom, I.S. Konenko, G.V. Honchar</i> New approach to organ-sparing insertion in cholecystolithiasis in patients with internal papillary tubular neoplasia: a clinical case 62 |

| | |
|--|--|
| <i>Ващенко А.О., Шевченко Т.М., Вінніков А.І., Воронкова О.С.</i> | <i>A.O. Vashenko, B.F. Shevchenko, A.I. Vinnikov, O.S. Voronkova</i> |
| Чутливість до антибіотиків біоплівкоутворюючих штамів стафілококів, що виділені з ШКТ при дисбіозі 62 | Sensitivity to antibiotics of biofuel-causing strains of staphylococci, which has been seen with PCT in dysbiosis 62 |
| <i>Гайдар Ю.А., Милостива Д.Ф., Стойкевич М.В.</i> | <i>Yu.A. Haidar, D.F. Mylostyva, M.V. Stoikevych</i> |
| Склад запального інфільтрату та морфометричні показники слизової оболонки товстого кишечника при різних формах тяжкості неспецифічного виразкового коліту 63 | The composition of inflammatory infiltrate and morphometric parameters of the mucous membrane of the colon in various forms of severity of nonspecific ulcerative colitis 63 |
| <i>Гайдар Ю.А., Милостива Д.Ф., Стойкевич М.В., Петішко О.П., Тарасова Т.С.</i> | <i>Yu.A. Haidar, D.F. Mylostyva, M.V. Stoikevych, O.P. Petishko, T.S. Tarasova</i> |
| Морфологічні та морфометричні показники стану слизової оболонки товстого кишечника при хворобі Крона 63 | Morphological and morphometric indicators of the condition of the mucous membrane of the colon in case of Crohn's disease 63 |
| <i>Гонцарюк Д.О., Христич Т.М.</i> | <i>D.O. Hontsariuk, T.N. Hristich</i> |
| Стан пероксидації ліпідів при хронічному панкреатиті за мультиморбідності з ішемічною хворобою серця та остеоартрозом 64 | The state of lipid peroxidation in chronic pancreatitis in case of multimorbidity with coronary heart disease and osteoarthritis 64 |
| <i>Діденко В.І., Татарчук О.М., Коненко І.С., Петішко О.П.</i> | <i>V.I. Didenko, O.M. Tatarchuk, I.S. Konenko, O.P. Petishko</i> |
| Місце цитокінів та жорсткості артеріальної стінки в оцінці перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки 64 | The place of cytokines and arterial wall stiffness in the assessment of non-alcoholic fatty liver disease 64 |
| <i>Діденко В.І., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Грабовська О.І., Петішко О.П.</i> | <i>V.I. Didenko, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk, O.I. Hrabovska, O.P. Petishko</i> |
| Особливості ліпотоксичності вільних жирних кислот та цитокінового профілю у пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки 65 | Features of lipotoxicity of free fatty acids and cytokine profile in patients with chronic diffuse liver disease 65 |
| <i>Демешкіна Л.В., Мосійчук Л.М.</i> | <i>L.V. Demeshkina, L.M. Mosiichuk</i> |
| Оцінка якості життя у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, поєднану з дисфункцією сфінктера Одді 65 | Assessment of quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease associated with Oddi's sphincter dysfunction 65 |
| <i>Журавльова Л.В., Власенко А.В., Цівенко О.І., Лакно О.В.</i> | <i>L.V. Zhuravlova, A.V. Vlasenko, O.I. Tsivenko, O.V. Lakhno</i> |
| Новітні методи лікування хворих на цукровий діабет 2 типу з нормальною та надлишковою масою тіла із неалкогольною жировою хворобою печінки 66 | The latest treatments for patients with type 2 diabetes mellitus with normal weight and overweight with non-alcoholic fatty liver disease 66 |
| <i>Журавльова Л.В., Федоров В.О., Сікало Ю.К., Олійник М.О., Єрахторіна Н.В., Зінченко Г.П.</i> | <i>L.V. Zhuravlova, V.O. Fedorov, Yu.K. Sikalo, M.O. Oliinyk, N.V. Yerakhtorina, H.P. Zinchenko</i> |
| Атипичний перебіг хвороби Крона (клінічний випадок) 67 | Atypical current of Crohn's disease (clinical case) 67 |
| <i>Завгородня Н.Ю., Коненко І.С., Жигир Н.О., Дементій Н.П., Тітова М.В.</i> | <i>N.Yu. Zavorodnia, I.S. Konenko, N.O. Zhyhir, N.P. Dementii, M.V. Titova</i> |
| Статеві відмінності стану судинного ендотелію у дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням 67 | Gender differences in vascular endothelial status in children with nonalcoholic fatty liver disease and obesity 67 |

| | |
|--|--|
| <i>Завгородня Н.Ю., Коненко І.С., Жигир Н.О., Петішко О.П.</i> | <i>N.Yu. Zavhorodnia, I.S. Konenko, N.O. Zhyhir, O.P. Petishko</i> |
| Фізична активність дітей та підлітків з неалкогольною жирною хворобою печінки на тлі ожиріння під час пандемії COVID-19 68 | Physical activity of children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease on the background of obesity during the COVID-19 pandemic 68 |
| <i>Зигало Е.В., Меланіч С.Л., Ягмур В.Б.</i> | <i>E.V. Zyhala, S.L. Melanich, V.B. Yagmur</i> |
| Роль кишкової мікробіоти у розвитку запальних та фібротичних змін печінки у хворих на токсичний гепатит 68 | The role of intestinal microbiota in the development of inflammatory and fibrotic changes in the liver in patients with toxic hepatitis 68 |
| <i>Карачинова В.А., Галінський О.О., Кленіна І.А., Грабовська О.І.</i> | <i>V.A. Karachinova, O.O. Halinskyi, I.A. Klenina, O.I. Hrabovska</i> |
| Мононенасичені жирні кислоти гомогенату печінки щурів за умов тетрахлорметан-індукованого ураження та після корекції 69 | Monounsaturated fatty acids of rat liver homogenate under conditions of carbon tetrachloride-induced lesion and after correction 69 |
| <i>Кислова Р.М., Завгородня Н.Ю.</i> | <i>R.M. Kislova, N.Yu. Zavhorodnia</i> |
| Біоімпедансометрія у вивченні складу тіла дітей з неалкогольною жирною хворобою печінки та ожирінням 69 | Bioimpedancemetry in the study of body composition of children with non-alcoholic fatty liver disease and obesity 69 |
| <i>Кленіна І.А., Завгородня Н.Ю., Грабовська О.І.</i> | <i>I.A. Klenina, N.Yu. Zavhorodnia, O.I. Hrabovska</i> |
| Ліпідний обмін у дітей з неалкогольною жирною хворобою та фіброзом печінки на тлі ожиріння 69 | Lipid metabolism in children with non-alcoholic fatty disease and liver fibrosis on the background of obesity 69 |
| <i>Міхеєв Ю.О., Ярешко В.Г., Шпиленко О.Ф.</i> | <i>Iu.O. Mikheiev, V.G. Yaresko, O.F. Shpylenko</i> |
| Раннє хірургічне лікування хронічного панкреатиту 70 | Early surgical treatment of chronic pancreatitis 70 |
| <i>Мосійчук Л.М., Татарчук О.М., Коненко І.С., Петішко О.П.</i> | <i>L.M. Mosiichuk, O.M. Tatarchuk, I.S. Konenko, O.P. Petishko</i> |
| Структурні зміни щитоподібної залози та VEGF у хворих на атрофічний гастрит 70 | Structural changes of the thyroid gland and VEGF in patients with atrophic gastritis 70 |
| <i>Мосійчук Л.М., Татарчук О.М., Петішко О.П.</i> | <i>L.M. Mosiichuk, O.M. Tatarchuk, O.P. Petishko</i> |
| Особливості вмісту цитокінів у пацієнтів із хронічним атрофічним гастритом залежно від статі 71 | Features of cytokine content in patients with chronic atrophic gastritis depending on gender 71 |
| <i>Пролом Н.В., Галінський О.О., Бабій О.М., Шевченко Б.Ф., Галінська А.М.</i> | <i>N.V. Prolom, O.O. Halinskyi, O.M. Babii, B.F. Shevchenko, A.M. Halinska</i> |
| Тонус анатомічних звужень езофагогастроуденальної зони у пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми 71 | The tone of anatomical narrowings of the esophagogastroduodenal area in patients with hernia of the esophageal orifice of the diaphragm 71 |
| <i>Пролом Н.В., Коненко І.С., Тарабаров С.О., Дементій Н.П., Адамська І.М., Тітова М.В.</i> | <i>N.V. Prolom, I.S. Konenko, S.O. Tarabarov, N.P. Dementii, I.M. Adamska, M.V. Titova</i> |
| Відеоендоскопічна ультразвукова сонографія підслизових утворень дванадцятипалої кишки 72 | Video endoscopic ultrasound sonography of the submucosal formations of the duodenum 72 |
| <i>Сімонова О.В., Мосійчук Л.М., Коненко І.С., Петішко О.П.</i> | <i>O.V. Simonova, L.M. Mosiichuk, I.S. Konenko, O.P. Petishko</i> |
| Аналіз макроскопічних передракових змін слизової оболонки шлунка у хворих на атрофічний гастрит, поєднаний з патологією щитоподібної залози 72 | Analysis of macroscopic precancerous changes of the gastric mucosa in patients with atrophic gastritis combined with thyroid pathology 72 |

| | |
|--|--|
| <i>Сімонова С.А., Сімонова О.В., Хоменко О.М.</i> | <i>S.A. Simonova, O.V. Simonova, O.M. Khomenko</i> |
| Вираженість стресостійкості і стресу у підлітків-випускників з різним рівнем навчального навантаження 73 | The severity of stress and stress resistance in adolescent graduates with different levels of workload 73 |
| <i>Сімонова О.В., Стойкевич М.В., Федорова Н.С.</i> | <i>O.V. Simonova, M.V. Stoikevych, N.S. Fedorova</i> |
| Аналіз особливостей ендоскопічної картини слизової оболонки товстої кишки у хворих на виразковий коліт залежно від тяжкості перебігу захворювання 73 | Analysis of the features of the endoscopic picture of the mucous membrane of the colon in patients with ulcerative colitis depending on the severity of the disease 73 |
| <i>Сірчак Є.С., Сабовчик К.В., Стрижак В.В., Фабрі З.Й., Рево О.Ю.</i> | <i>Ye.S. Sirchak, K.V. Sabovchik, V.V. Stryzhak, Z.Y. Fabri, O.Yu. Reho</i> |
| Дисфункція ендотелію у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та ожиріння й ураження нирок, інфікованих COVID-19 74 | Endothelial dysfunction in patients infected with COVID-19 with non-alcoholic fatty liver disease and obesity and kidney disease 74 |
| <i>Сірчак Є.С., Цьока С.А., Сірчак С.С., Коваль В.Ю.</i> | <i>Ye.S. Sirchak, S.A. Tsoka, S.S. Sirchak, V.Yu. Koval</i> |
| Рівень гастрину та холецистокініну у сироватці крові хворих на гастро- езофагеальну рефлюксну хворобу та спондилоартрит хребта 74 | The level of gastrin and cholecystokinin in the serum of patients with gastroesophageal reflux disease and spinal arthritis 74 |
| <i>Степанов Ю.М., Стойкевич М.В., Кленіна І.А., Татарчук О.М., Карачинова В.А.</i> | <i>Yu.M. Stepanov, M.V. Stoikevych, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk, V.A. Karachinova</i> |
| Зв'язок летких жирних кислот з кальпротектином у хворих із хронічними запальними захворюваннями кишечника 75 | Association of volatile fatty acids with calprotectin in patients with chronic inflammatory bowel disease 75 |
| <i>Степанов Ю.М., Татарчук О.М., Завгородня Н.Ю., Кленіна І.А., Коненко І.С., Петішко О.П.</i> | <i>Yu.M. Stepanov, O.M. Tatarchuk, N.Yu. Zavhorodnia, I.A. Klenina, I.S. Konenko, O.P. Petishko</i> |
| Інсулінорезистентність при формуванні неалкогольного фіброзу печінки у дітей 75 | Insulin resistance in the formation of non-alcoholic liver fibrosis in children 75 |
| <i>Стойкевич М.В., Тарасова Т.С., Федорова Н.С., Татарчук О.М.</i> | <i>M.V. Stoikevych, T.S. Tarasova, N.S. Fedorova, O.M. Tatarchuk</i> |
| Стан гуморального імунітету у хворих з виразковим колітом залежно від тяжкості і тривалості захворювання 75 | The state of humoral immunity in patients with ulcerative colitis, depending on the severity and duration of the disease 75 |
| <i>Стойкевич М.В., Федорова Н.С., Шевцова З.І.</i> | <i>M.V. Stoikevych, N.S. Fedorova, O.M. Shevtsova</i> |
| Зміни у складі мікрофлори товстої кишки у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника 76 | Changes in the composition of the microflora of the colon in patients with chronic inflammatory bowel disease 76 |
| <i>Тарабаров С.О., Пролом Н.В., Коненко І.С., Недзвецька Н.В., Дементій Н.П., Адамська І.М.</i> | <i>S.O. Tarabarov, N.V. Prolom, I.S. Konenko, N.V. Nedzvetskaya, N.P. Dementiy, I.M. Adamskaya</i> |
| Відеоендоскопічна ультразвукова діагностика патології шлунково-кишкового тракту 76 | Video endoscopic ultrasound diagnosis of pathology of the gastrointestinal tract 76 |
| <i>Татарчук О.М., Завгородня Н.Ю., Кленіна І.А., Грабовська О.І., Петішко О.П.</i> | <i>O.M. Tatarchuk, N.Yu. Zavhorodnia, I.A. Klenina, O.I. Hrabovska, O.P. Petishko</i> |
| Вплив цитокінів на інсулінорезистентність у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням 77 | Effect of cytokines on insulin resistance in overweight and obese children 77 |

| | |
|---|--|
| <i>Татарчук О.М., Завгородня Н.Ю., Кленіна І.А., Коненко І.С., Петішко О.П.</i> Інсулінорезистентність при формуванні неалкогольного фіброзу печінки у дітей 77 | <i>O.M. Tatarchuk, N.Yu. Zavhorodnia, I.A. Klenina, I.S. Konenko, O.P. Petishko</i> Insulin resistance in the formation of non-alcoholic liver fibrosis in children 77 |
| <i>Шевченко Б.Ф., Галінська А.М., Пролом Н.В., Бабій О.М., Галінський О.О.</i> Фактори агресії та захисту слизової оболонки шлунка у хворих з грижами стравохідного отвору діафрагми 78 | <i>B.F. Shevchenko, A.M. Halinska, N.V. Prolom, O.M. Babii, O.O. Halinskyi</i> Factors of aggression and protection of the gastric mucosa in patients with esophageal hernia 78 |
| <i>Шевченко Б.Ф., Галінська А.М., Пролом Н.В., Бабій О.М., Кленіна І.А., Галінський О.О.</i> Біохімічні показники шлункового соку у пацієнтів зі стенозом гастродуоденальної зони виразкового генезу 78 | <i>B.F. Shevchenko, A.M. Halinska, N.V. Prolom, O.M. Babii, I.A. Klenina, O.O. Halinskyi</i> Biochemical parameters of gastric juice in patients with gastroduodenal stenosis of ulcerative genesis 78 |
| <i>Ягмур В.Б., Діденко В.І., Кислова Р.М.</i> Результати неінвазивної діагностики стеатозу печінки у співвідношенні з індексом маси тіла у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки 79 | <i>V.B. Yagmur, V.I. Didenko, R.M. Kyslova</i> The results of non-invasive diagnosis of hepatic steatosis in relation to body mass index in patients with non-alcoholic fatty liver disease 79 |

Історія медицини

History of Medicine

| | |
|---|---|
| <i>Чабан М.П., Шевцова З.І., Гапонов В.В.</i> На берегах річок Вовчої та Кам'янки: сторінки історії земської медицини 80 | <i>M.P. Chaban, Z.I. Shevtsova, V.V. Gaponov</i> On the banks of the Vovcha and Kamyanka rivers: pages of the history of zemstvo medicine 80 |
|---|---|

УДК 616.37-002-06:616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.2.2022.490>

Бабінець Л.С., Галабіцька І.М.

Тернопільський національний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна

Аналіз стану калікреїн-кінінової системи при коморбідному перебігу хронічного панкреатиту і цукрового діабету 2 типу

Резюме. Актуальність. За доказовими даними, у межах приблизно 8 років у 50 % пацієнтів із хронічним панкреатитом (ХП) розвивається ендокринна й екзокринна недостатність, що проявляється як стеаторея, втрата ваги, цукровий діабет (ЦД) і нутритивні розлади. ЦД посилює ці явища, що поглиблює розлад обмінних процесів при ХП, у тому числі і білкового обміну. До білкових структур належать компоненти калікреїн-кінінової системи (ККС), яка відіграє роль у регуляції судинного тону, діурезу, запалення, коагуляції та рецепції болю. Унаслідок неодноразових загострень панкреатиту відбувається фіброзування підшлункової залози, збільшується ризик виникнення інсулінорезистентності і формування ЦД 2 типу (ЦД2). Таким чином, порушення калікреїн-кінінової системи і прогресування ХП взаємопов'язані, що робить актуальним вивчення стану ККС при ХП, особливо у поєднанні із ЦД2.

Мета: дослідити стан калікреїн-кінінової системи при хронічному панкреатиті в амбулаторних пацієнтів залежно від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу. **Матеріали та методи.** Було досліджено 137 амбулаторних пацієнтів із ХП та супутнім ЦД2 або без нього: основна група — 112 хворих із ХП поза загостренням у поєднанні із ЦД2 у стані повної чи субкомпенсації, група порівняння — 25 хворих на ізольований ХП. Оцінку показників загального і специфічного протеолізу (α_1 -інгібітор протеїназ, α_2 -макроглобулін, калікреїн, активність кінінази II, прекалікреїн, протеолітична активність плазми) проводили за методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми BIOSERV ELISA.

Результати. Було виявлено підвищення на 20,8 % рівня загальної протеолітичної активності плазми у групі пацієнтів з коморбідністю ХП та ЦД2 порівняно з групою з ізольованим ХП, підвищення специфічного протеолізу (або кініногенезу) на 51,9 % — за рівнем калікреїну (ферменту протеолізу), $p < 0,05$. Одночасно встановили зниження прекалікреїну (неактивного попередника калікреїну) у групі пацієнтів із коморбідністю на 19,4 % щодо такого при ізольованому ХП ($p < 0,05$); збільшення на 9,4 % вмісту α_1 -інгібітора протеїназ при коморбідності ХП і ЦД2 щодо такого при ізольованому ХП; зниження вмісту α_2 -макроглобуліну при ХП щодо групи контролю ($p < 0,05$), у той же час встановили підвищення вмісту α_2 -макроглобуліну при коморбідності ХП із ЦД2 на 49,5 % щодо ізольованого ХП; зниження активності кінінази II при ХП і ЦД2 на 14,5 % щодо такої при ХП. **Висновки.** Було відмічено активацію ККС із різноспрямованими змінами її параметрів і загального та специфічного протеолізу при ХП. При ХП і при його коморбідному перебігу з ЦД2 відбувалась подальша активація протеолізу з одночасним включенням захисних механізмів розрешення запалення і дезінтоксикації. Доведено надмірну продукцію кінінів при супутньому ЦД2, що ослабляло захисну реакцію організму.

Ключові слова: хронічний панкреатит; цукровий діабет 2 типу; калікреїн-кінінова система; протеолітична активність плазми; α_2 -макроглобулін

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Бабінець Лілія Степанівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри терапії та сімейної медицини, Тернопільський національний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: lilyababinets@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 352 07 43

For correspondence: Liliya Babinets, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National University, Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: lilyababinets@gmail.com; contact phone: +38 (067) 352 07 43

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

Вступ

В Україні останніми роками захворюваність на хронічний панкреатит (ХП) зросла більше ніж у 2 рази, її показники в 3–4 рази гірші, ніж в Європі, причому поширеність продовжує зростати [1, 2]. За доказовими даними, у межах приблизно 8 років у 50 % пацієнтів розвивається ендокринна й екзокринна недостатність, яка проявляється як стеаторея, втрата ваги і цукровий діабет (ЦД) [5]. Зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози (ЗСН ПЗ), що наявна у більшій частині пацієнтів із ХП, характеризується зниженням секреції травних ферментів і бікарбонату, порушує перетравлення, всмоктування і метаболізм основних харчових речовин нутрієнтів. ЦД посилює ці явища, що поглиблює розлад обмінних процесів при ХП. Це потребує подальшого вивчення, тим більше, що в Україні відбувається зростання кількості хворих на ЦД 2 типу (ЦД2), яка вже перевищує 2 млн осіб.

Взаємозв'язок між екзокринною та ендокринною функцією ПЗ у хворих на ХП, поєднаний з ЦД2, до кінця не вивчено, хоча відомо, що основою ендокринних порушень при ХП є морфологічні особливості розташування островців серед ацинарної тканини, а не ізольовано від неї, що сприяє забезпеченню взаємодії між екзо- і ендокринними клітинами підшлункової залози (ПЗ) [3–6]. Інсулоацинарна судинна система ПЗ спрямовує кровотік від островців до екзокринної тканини, що є однією з основ функціональної взаємодії між ендокринною та екзокринною тканинами, тобто гормони ПЗ впливають на її зовнішню секрецію і навпаки [7, 8]. ЗСН ПЗ при ХП, особливо у поєднанні із ЦД2, слугує предиктором у формуванні таких синдромів, як мальабсорбція, мальдигестія, стеаторея та синдром недостатності тонкокишкового травлення та всмоктування, що, у свою чергу, обмежує надходження харчових речовин [5]. Наприклад, зниження концентрації заліза в крові спричиняє зростання синтезу в печінці трансферину, оскільки він пришвидшує транспорт заліза від тонкої кишки до органів і тканин. Підвищений синтез трансферину вичерпує і так мізерні запаси організму, призначені для утворення інших білків [9–11]. Тому при ХП часто формується анемія та гіпопротеїнемія, що поглиблює клінічний перебіг основного захворювання.

До білкових структур належать також компоненти калікреїн-кінінової системи (ККС), яка відіграє роль у регуляції судинного тону, діурезу, запалення, коагуляції та рецепції болю. Унаслідок неодноразових загострень панкреатиту відбувається фіброзування ПЗ, збільшується ризик виникнення інсулінорезистентності і формування ЦД2 [12–14]. Отже, вивчення стану ККС при ХП, особливо у поєднанні із ЦД2, потребує подальшого продовження і поглиблення.

Мета: дослідити стан калікреїн-кінінової системи при хронічному панкреатиті амбулаторних пацієнтів залежно від наявності супутнього цукрового діабету 2 типу.

Матеріали та методи

Було досліджено 137 амбулаторних пацієнтів із ХП та супутнім ЦД2 або без нього, які перебували на обліку у Центрі первинної медико-санітарної допомо-

ги м. Тернополя. Основна група — 112 хворих із ХП поза загостренням у поєднанні із ЦД2 у стані повної чи субкомпенсації, група порівняння — 25 хворих на ізольований ХП. Групи дослідження були порівнянні за віком, статтю, тривалістю і комплексом лікування основного захворювання на попередніх етапах. Чоловіків було 68 (49,6 %): 13 (52,0 %) — у I групі, 55 (49,1 %) — у II групі, жінок — 69 (50,4 %): 12 (48,0 %) у I групі, 57 (50,9 %) — у II групі. Середній вік досліджених становив $(49,33 \pm 11,54)$ року, а вік пацієнтів із супутнім ЦД2 — $(55,18 \pm 7,33)$ року. Середня тривалість ХП становила $(10,05 \pm 0,83)$ року, середня тривалість коморбідності ХП і ЦД2 — $(8,93 \pm 0,60)$ року. Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб, які були репрезентативні групам дослідження за віком, статтю і соціальним статусом.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: пацієнти чоловічої та жіночої статі віком понад 18 років, наявність верифікованого за протокольними стандартами діагнозу ХП та ЦД2, спроможність хворого виконувати всі інструкції та рекомендації щодо дизайну дослідження. Усі пацієнти були ознайомлені із дизайном дослідження і підписали інформовану згоду для участі в дослідженні згідно із протоколом, затвердженим етичним комітетом Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були: наявність гострих і загострення хронічних соматичних захворювань, а також суб- і декомпенсація життєво важливих органів, у тому числі гострий інфаркт міокарда та нестабільна ішемічна хвороба серця, порушення ритму, гострі хірургічні стани та оперативне втручання протягом останнього місяця, аневризма черевного відділу аорти, вірусні гепатити в активній фазі, хронічна ниркова недостатність III–IV стадій, патологія щитоподібної залози, вагітність, онкологічні і гематологічні захворювання, психічні розлади, ЦД у стадії декомпенсації, інсулінозалежний ЦД, артеріальна гіпертензія 3 ступеня, а також відмова брати участь у дослідженні. Діагноз ХП встановлювали за клініко-статистичною класифікацією, запропонованою ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», а також згідно з Наказом МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті». Діагноз ЦД2 верифікували згідно з Наказом МОЗ України від № 1118 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу».

Матеріали клінічного дослідження було розглянуто на засіданні комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 60 від 01.09.2020). Робота проводилася відповідно до Кодексу етики Гельсінської декларації.

Оцінку показників загального і специфічного протеолізу (α_1 -інгібітор протеїназ (α_1 -ІП); α_2 -макроглобулін (α_2 -МГ); калікреїн (КК); активність

Таблиця 1 — Порівняльний аналіз параметрів ККС пацієнтів з ХП залежно від наявності супутнього ЦД2

| Параметр ККС | Група порівняння | | |
|---|-------------------------|------------------------|-------------------------------|
| | Група контролю (n = 30) | Пацієнти з ХП (n = 25) | Пацієнти з ХП і ЦД2 (n = 112) |
| ПрА, ммоль/(год • л) | 31,76 ± 0,92 | 36,24 ± 1,10* | 43,79 ± 1,35** |
| КК, мкмоль/(хв • л) | 54,25 ± 2,33 | 117,65 ± 3,74* | 178,73 ± 5,86** |
| ПКК, мкмоль/(хв • л) | 76,30 ± 1,27 | 62,79 ± 0,63* | 50,59 ± 0,89** |
| α ₁ -ІП, г/л | 1,39 ± 0,02 | 1,74 ± 0,01* | 1,92 ± 0,04** |
| α ₂ -МГ, г/л | 1,49 ± 0,03 | 1,01 ± 0,02* | 1,51 ± 0,04** |
| Активність кінінази II, мкмоль/(хв • л) | 265,38 ± 5,65 | 198,55 ± 5,01* | 169,73 ± 2,99** |

Примітки: * — вірогідна відмінність показників щодо такої групи контролю ($p < 0,05$); # — вірогідна відмінність показників між досліджуваними групами ($p < 0,05$).

кінінази II; прекалікреїн (ПКК); протеолітична активність плазми (ПрА) проводили за методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми BIOSERV ELISA.

Для оцінки вірогідності отриманих результатів застосовували варіаційно-статистичний метод аналізу на персональному комп'ютері Intel® Celeron® CPU 2.60 GHz за прикладною програмою для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel 2016 у Windows XP Professional (США, 2016) — метод варіаційної статистики Fisher-Student з визначенням середнього арифметичного (M), середньоквадратичного відхилення (q), похибки середньоарифметичного (m); для порівняння двох незалежних вибірок — непарний t-тест Стьюдента. Для порівняння спостережень у незалежних вибірках обчислювали U-критерій Манна — Уїтні. Для зіставлення показників, виміряних у двох різних умовах у тій самій вибірці, використовували T-критерій Вілкоксона. Вірогідною вважали імовірність P, яка була рівною або більшою 95,0 % (0,95), тобто ризик похибки становив менше ніж 5,0 % (0,05).

Результати

Під час дослідження проаналізували патогенетичні впливи параметрів ККС і порушення співвідношення загального і специфічного протеолізу залежно від коморбідного ЦД2 при ХП. ККС є універсально значимою системою і бере участь в усіх патологічних процесах в організмі, будучи обов'язковою і неспецифічною реакцією, однією з головних функцій якої є захисна.

У табл. 1 наведено дані порівняльного аналізу параметрів ККС (загального і специфічного протеолізу) пацієнтів груп дослідження.

Було констатовано статистично вірогідно вищий рівень активації загального протеолізу за рівнем ПрА при коморбідності ХП і ЦД2 порівняно з таким при ХП (на 20,8 %) ($p < 0,05$). Було встановлено підвищення специфічного протеолізу (або кініногенезу) на 51,9 % за рівнем ферменту протеолізу КК, який мав аналогічну з ПрА тенденцію при коморбідності ХП з ЦД2. Було виявлено зниження неактивного попередника КК — ПКК, рівень якого був знижений у групі пацієнтів з

ХП і ЦД2 на 19,4 % щодо такого при ізольованому ХП ($p < 0,05$).

Контроль за активністю протеолізу, зв'язуючи трипсин і протеолітичні ферменти ендо- та екзогенного походження, здійснює α₁-ІП, рівень якого був збільшений на 9,4 % при коморбідності ХП і ЦД2 щодо групи ХП. α₂-МГ у групі ХП був статистично вірогідно нижчий щодо групи контролю ($p < 0,05$). У групі ХП із ЦД2 вміст α₂-МГ був вищим щодо групи ХП на 49,5 %. У той же час було встановлено зниження активності кінінази II у хворих з ХП і ЦД2 на 14,5 % щодо такої при ХП і у групі контролю.

Таким чином, у цілому було відмічено активацію ККС із різноспрямованими змінами її параметрів і загального та специфічного протеолізу при ХП. При ХП і при коморбідному перебігу з ЦД2 відбувалась подальша активація протеолізу з одночасним включенням захисних механізмів розрешення запалення і дезінтоксикації.

Обговорення

До продуктів, що утворюються під час активації ККС плазми крові, відносяться протеолітичний фермент калікреїн та пептиди, що отримали назву «кініни», — брадикінін, лізил-брадикінін (калідин) та метіонін-лізил-брадикінін [13, 14]. Вихідними компонентами цієї системи є фактор Хагемана (фактор XII), калікреїноген і високомолекулярний кініноген (α₂-глобулін) — сполуки, що постійно містяться в плазмі крові [14, 15]. В основі патогенезу ХП лежить активація КК плазми через феномен «ухилення» активованих панкреатичних ферментів із потраплянням їх у системний кровотік. Одночасно відбувається активація тканинного КК, що локалізується в паренхімі ПЗ [16, 17]. КК плазми крові і тканинний КК активують процеси згортання крові та фібринолізу, за рахунок ефектів брадикініну збільшується проникність судин мікроциркуляторного русла. Це призводить до прогресування набряку ПЗ, зменшення об'єму циркулюючої крові, що є одним із ключових механізмів виникнення панкреатичного шоку з його термінальним проявом — синдромом дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [17, 18].

Висновки

1. Було відмічено активацію калікреїн-кінінової системи амбулаторних пацієнтів з ХП, а наявність супутнього ЦД2 сприяла вищій активації загального та специфічного протеолізу щодо такої при ізольованому ХП: на 20,8 % — за рівнем загальної протеолітичної активності плазми; підвищення специфічного протеолізу (або кініногенезу) на 51,9 % — за рівнем калікреїну (ферменту протеолізу), $p < 0,05$.

2. Водночас встановили зниження прекалікреїну (неактивного попередника калікреїну) на 19,4 % у групі пацієнтів із коморбідністю щодо такого при ізольованому ХП ($p < 0,05$), що опосередковано свідчить про зниження білкового статусу таких хворих.

3. Доведено збільшення на 9,4 % вмісту α_1 -інгібітора протеїнази при коморбідності ХП і ЦД2 щодо такого при ізольованому ХП. Встановили підвищення вмісту α_2 -макроглобуліну при коморбідності ХП із ЦД2 на 49,5 % щодо ізольованого ХП; зниження активності кінінази II при ХП і ЦД2 на 14,5 % щодо такої при ХП.

У перспективі подальших досліджень плануємо запропонувати та науково обґрунтувати програму корекції встановлених порушень калікреїн-кінінової системи пацієнтів із коморбідністю ХП і ЦД2.

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

Список літератури

1. Redkva O.V., Babinets L.S., Halabitska I.M. Evaluation of parameters of actual typical pathogenetic syndromes in comorbidity of type 2 diabetes mellitus and chronic pancreatitis. *Wiad Lek.* 2021. Vol. 74(10 cz 2). P. 2557-2559. doi: 10.36740/wlek202110204.
2. The influence of exocrine pancreatic insufficiency in the formation of osteopenia in patients with primary osteoarthritis / L.S. Babinets et al. *Wiad Lek.* 2020. Vol. 73(10). P. 2238-2240. doi: 10.36740/WLek202010125.
3. Babinets L.S., Shevchenko N.A., Sasyk H.M., Zemlyak O.S. Research of lipid exchange diffusion of medium-age patients with chronic pancreatitis with diabetes mellitus. *Journal of Education, Health and Sport formerly journal of Health Sciences.* 2017. Vol. 7(11). P. 309-318. doi: 10.5281/zenodo.1136094.
4. Patient and disease characteristics associated with the presence of diabetes mellitus in adults with chronic pancreatitis in the United States / M.D. Bellin et al. *Am J Gastroenterol.* 2017. Vol. 112(9). P. 1457-65. doi: 10.1038/ajg.2017.181.
5. A Spanish multicenter study to estimate the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications / J.E. Domin-

guez-Munoz et al. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014 Apr. Vol. 106(4). P. 239-45. doi: 10.17235/reed.2016.4056/2015.

6. Levy P., Dominguez-Munoz E., Imrie C., Lohr M., Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J.* 2014 Oct. Vol. 2(5). P. 345-54. doi: 10.1177/2050640614548208.

7. Lew D., Afghani E., Pandol S. Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment. *Dig Dis Sci.* 2017 Jul. Vol. 62(7). P. 1702-1712. doi: 10.1007/s10620-017-4602-2.

8. Melitas C., Meiselman M. Metabolic pancreatitis: pancreatic steatosis, hypertriglyceridemia, and associated chronic pancreatitis in 3 patients with metabolic syndrome. *Case Rep Gastroenterol.* 2018 Jun 25. Vol. 12(2). P. 331-336. doi: 10.1159/000490042.

9. Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis / H. Schrader et al. *Diabetologia.* 2019. P. 43-47. doi: 10.1007/s00125-010-1705-0.

10. Whitcomb D.C. Primer on precision medicine for complex chronic disorders. *Clin Trans Gastroenterol.* 2019. Vol. 10(7). P. e00067. doi: 10.14309/ctg.0000000000000067.

11. Yang D., Forsmark C.E. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017 Sep. Vol. 33(5). P. 396-403. doi: 10.1097/MOG.0000000000000377.

12. Yu J.H., Kim H. Oxidative stress and inflammatory signaling in cerulein pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2014 Dec 14. Vol. 20(46). P. 17324-9. doi: 10.3748/wjg.v20.i46.17324.

13. Deficiency of the serine peptidase Kallikrein 6 does not affect the levels and the pathological accumulation of α -synuclein in mouse brain / V. Samantha Sykioti et al. *J Neurochem.* 2021. Vol. 157(6). P. 2024-2038. doi: 10.1111/jnc.15199.

14. Blocking Kallikrein 6 promotes developmental myelination / H. Yoon et al. *Glia.* 2022. Vol. 70(3). P. 430-450. doi: 10.1002/glia.24100.

15. Yoon H., Scarisbrick I.A. Kallikrein-related peptidase 6 exacerbates disease in an autoimmune model of multiple sclerosis. *Biol Chem.* 2016. Vol. 397(12). P. 1277-1286. doi: 10.1515/hsz-2016-0239.

16. Crystal structure and biochemical characterization of human kallikrein 6 reveals that a trypsin-like kallikrein is expressed in the central nervous system / M.J. Bernett et al. *J Biol Chem.* 2002. Vol. 277(27). P. 24562-24570. doi: 10.1074/jbc.M202392200.

17. Prassas I., Eissa A., Poda G., Diamandis E.P. Unleashing the therapeutic potential of human kallikrein-related serine proteases. *Nat Rev Drug Discov.* 2015. Vol. 14(3). P. 183-202. doi: 10.1038/nrd4534.

18. Srinivasan S., Kryza T., Batra J., Clements J. Remodelling of the tumour microenvironment by the kallikrein-related peptidases. *Nat Rev Cancer.* 2022. Vol. 22(4). P. 223-238. doi: 10.1038/s41568-021-00436-z.

Отримано/Received 20.04.2022

Рецензовано/Revised 04.05.2022

Прийнято до друку/Accepted 10.05.2022 ■

Information about authors

L.S. Babinets, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: lilyababinets@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0560-1943>
I.M. Halabitska, MD, PhD, Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: irynkagal@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9028-7230>

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.

L.S. Babinets, I.M. Halabitska

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Analysis of the condition of the kallikrein-kinin system in the comorbid course of chronic pancreatitis and type 2 diabetes

Abstract. Background. According to evidence, within approximately 8 years, 50 % of patients with chronic pancreatitis (CP) develop endocrine and exocrine insufficiency, which manifests itself as steatorrhea, weight loss, diabetes mellitus (DM), and nutritional disorders. Diabetes mellitus aggravates these phenomena, which deepens the disorder of metabolic processes in CP, including protein metabolism. Protein structures include components of the kallikrein-kinin system (KKS), which plays a role in the regulation of vascular tone, diuresis, inflammation, coagulation, and pain reception. Due to repeated exacerbations of pancreatitis, there is fibrosis of the pancreas, which increases the risk of insulin resistance and the formation of type 2 diabetes. Thus, disorders of the kallikrein-kinin system and the progression of CP are interrelated, which makes it important to study the state of KKS in CP, especially in combination with type 2 diabetes mellitus. The purpose is to investigate the state of the kallikrein-kinin system in chronic pancreatitis in outpatients, depending on the presence of concomitant type 2 diabetes. **Material and methods.** 137 outpatients with CP with concomitant diabetes mellitus and without diabetes were studied: the main group — 112 patients with CP without exacerbation in combination with diabetes mellitus in a state of complete or subcompensation, and the comparison group — 25 patients with isolated CP. Evaluation of general and specific proteolysis (α_1 -proteinase inhibitor, α_2 -macroglobulin, kallikrein, kininase II activity, prekallikrein, plasma proteolytic activity) was performed by the method analysis using standard kits from BIOSERV ELISA. **Results.** There was a 20.8 % in-

crease in the level of the total proteolytic activity of plasma in the group of patients with comorbidity of CP and diabetes mellitus compared with the group with isolated CP, 51.9 % increase in specific proteolysis (or kininogenesis) — the level of kallikrein (proteolysis enzyme), $p < 0.05$. At the same time, a decrease in prekallikrein (inactive precursor of kallikrein) was found in the group of patients with comorbidity by 19.4 % compared to that in isolated CP ($p < 0.05$). The presence of dissociation of protective parameters of kallikrein-kinin system is proved; increase by 9.4 % of α_1 -proteinase inhibitor content at comorbidity of CP and DM2 in relation to that in isolated CP; decrease in the content of α_2 -macroglobulin in CP relative to the control group ($p < 0.05$), which showed a decrease in the body's compensatory capacity in CP, at the same time found an increase in α_2 -macroglobulin in the comorbidity of CP with DM2 by 49.5 % relative to isolated CP; reduction of kininase-II activity in CP and diabetes mellitus by 14.5 % relative to that in CP. **Conclusions.** Activation of KKS with multidirectional changes in KKS parameters and general and specific proteolysis in CP was noted. In CP and in the comorbid course with diabetes mellitus, further activation of proteolysis took place with the simultaneous inclusion of protective mechanisms for resolving inflammation and detoxification. Excessive production of kinins in concomitant DM2 has been proven, which weakened the body's protective response.

Keywords: chronic pancreatitis; type 2 diabetes mellitus; kallikrein-kinin system; the proteolytic activity of plasma; α_2 -macroglobulin

УДК 616.33-008.6:616.342-008.22]-092.11

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.2.2022.491>

Мосійчук Л.М., Демешкіна Л.В., Зигало Е.В

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

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, поєднана з дисфункцією сфінктера Одді: контроль якості життя пацієнтів

Резюме. Актуальність. Для оцінки впливу поєднаної гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та дисфункції сфінктера Одді на якість життя (ЯЖ) пацієнтів, пов'язану зі здоров'ям (ЯЖ ПЗ), неможливо використовувати такі відомі специфічні опитувальники, як GERD Health-Related Quality of Life Questionnaire, the Quality of Life in Reflux and Dyspepsia, які пристосовані для оцінки ЯЖ лише при ГЕРХ та коморбідних захворюваннях (ГЕРХ і функціональна диспепсія). Нами не знайдено специфічного опитувальника для коморбідної патології ГЕРХ та дисфункції сфінктера Одді. **Мета:** вивчити ЯЖ ПЗ у пацієнтів із коморбідною патологією ГЕРХ і дисфункцією сфінктера Одді до і після лікування за допомогою неспецифічного опитувальника SF-36 та розробленого специфічного опитувальника для цих коморбідних захворювань. **Матеріали та методи.** Обстежено 30 пацієнтів із коморбідними захворюваннями ГЕРХ та дисфункцією сфінктера Одді. Застосовано неспецифічний опитувальник SF-36 та розроблений специфічний опитувальник для цих коморбідних захворювань. **Результати.** Було розроблено специфічний опитувальник для пацієнтів із коморбідною патологією ГЕРХ і дисфункцією сфінктера Одді і проведені його дослідження (зрозумілість запитань для пацієнтів, витрати часу на заповнення тощо). Усі пацієнти мали зниження ЯЖ ПЗ через коморбідні ГЕРХ та дисфункцію сфінктера Одді. Виявлено помірні або значні порушення активної діяльності пацієнтів та ритму життя внаслідок цих захворювань. У динаміці лікування в обстежених пацієнтів відмічалось вірогідне покращення ЯЖ ПЗ за всіма шкалами опитувальника SF-36: фізичне функціонування (PF, $(77,1 \pm 2,0)$ проти $(71,4 \pm 2,2)$), роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (RP, $(52,1 \pm 5,0)$ проти $(30,6 \pm 2,4)$), фізичний біль (BP, $(65,8 \pm 1,2)$ проти $(48,7 \pm 2,1)$), соціальне функціонування (SF, $(69,5 \pm 2,0)$ проти $(50,8 \pm 2,1)$), ментальне здоров'я (MH, $(68,5 \pm 2,1)$ проти $(49,8 \pm 1,8)$), роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (RE, $(65,2 \pm 4,7)$ проти $(35,8 \pm 3,7)$), життєздатність (VT, $(63,3 \pm 2,1)$ проти $(43,2 \pm 2,2)$), загальне здоров'я (GH, $(58,1 \pm 2,4)$ проти $(46,1 \pm 1,7)$ бала). Також відзначалось помірне або значне порушення активності і ритму життя внаслідок коморбідної патології ГЕРХ та дисфункції сфінктера Одді, однак після лікування ці вагомні показники ЯЖ ПЗ покращувалися в усіх хворих, до того ж більш позитивним ставало психоемоційне сприйняття існуючих хвороб. **Висновки.** Усі пацієнти мали зниження ЯЖ ПЗ через коморбідні захворювання ГЕРХ та дисфункцію сфінктера Одді, яка у більшості хворих покращувалася після лікування.

Ключові слова: якість життя, пов'язана зі здоров'ям; гастроезофагеальна рефлюксна хвороба; дисфункція сфінктера Одді; опитувальник

Вступ

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) дає наступне визначення здоров'я: «Здоров'я — це повне фізичне, соціальне та психофізіологічне благополуччя людини, а не просто відсутність захворювання» [1], а якість життя (ЯЖ) визначає як сприйняття людиною свого становища в житті в контексті культури та систем

цінностей, у яких вона живе, та щодо її цілей, очікувань, стандартів та проблем [2].

ВООЗ, характеризуючи якість життя, виділяє перш за все її багатосторонність та мінливість у часі. У цілому термін «якість життя» — це суб'єктивний показник задоволення людських потреб, ступінь комфорту людини як усередині себе, так і у межах

суспільства. До того ж ЯЖ хворих — це інтегральний показник, який відображає ступінь адаптації людини до хвороби і можливість виконання нею звичних функцій, що відповідають її соціально-економічному становищу [3].

У цілому ЯЖ — це комплексне поняття, на яке впливають такі фактори, як фізичне здоров'я людини, її психологічний стан, ступінь незалежності, суспільні стосунки, особисті переконання, їх залежність від особливостей навколишнього середовища тощо (рис. 1) [4, 5].

Більшість дослідників вважають, що загальноприйняте міжнародне поняття «якість життя» базується на 9 категоріях, які формують так званий індекс якості життя, а саме: вартість життя, культура та дозвілля, економіка, навколишнє середовище, свобода, здоров'я, інфраструктура, безпека та ризик, клімат. Для підрахунку ЯЖ для кожної категорії, яка береться з офіційних даних, визначається відповідний відсоток. Так, найбільший внесок у формуванні ЯЖ мають вартість життя та економіка (20 та 15 % відповідно), які показують, скільки коштує для людини прожити згідно зі стандартними показниками життя, а також враховує національні борги. Найменший відсотковий внесок у підрахуванні ЯЖ належить навколишньому середовищу (5 %), внесок інших категорій, у тому числі категорії «здоров'я», становить по 10 %. Саме ЯЖ, пов'язана зі здоров'ям (ЯЖ ПЗ), турбує медиків і науковців усього світу і характеризує стан охорони здоров'я в кожній конкретній країні [3].

Якість життя — одна з головних складових структури здоров'я населення, на поліпшенні якого зосереджені зусилля всіх фахівців в галузі медицини. Більш того, за кордоном був введений спеціальний термін «health-related quality of life», тобто «якість життя, пов'язана зі здоров'ям», який широко використовується в науковій літературі [6].

У всьому світі, особливо в країнах Західної Європи і США, цей термін відноситься до основних в організації охорони здоров'я населення, тому підвищення рівня ЯЖ ПЗ є метою діяльності всіх ланок медичних

установ [7–9]. Саме тому на сьогодні рекомендовано при визначенні ефективності ведення хворого оцінювати результати з усіх боків, обов'язково включаючи і якість життя, пов'язану зі здоров'ям [10–12].

Нині дослідження якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, стає одним з найбільш важливих питань у терапевтичній практиці при оцінці будь-якого терапевтичного і, меншою мірою, хірургічного втручання. Це обумовлено тим, що зростає кількість хворих з хронічними невиліковними захворюваннями, коли метою терапії є зменшення або зникнення симптомів, що дозволило б пацієнтові жити протягом тривалого часу з більш високою якістю життя, з меншим дискомфортом, обумовленим хворобою, або без такого. До того ж сьогодні дослідження ЯЖ є неодмінним при виконанні більшості клінічних випробувань [13].

Увага вчених до ЯЖ виникла внаслідок сьогоднішніх радикальних змін у медичній допомозі та нових підходів до захворювання та пацієнта. До того ж, за думкою Р.Н. Frangne, потяг до якості життя вкорінено у дуже давній філософській думці про сенс людського існування та про те, яке життя гарне для людини [14]. Однак кожна людина є індивідумом зі своїми переконаннями щодо ЯЖ. Саме тому існують складнощі щодо визначення ЯЖ. До того ж, хоч і не існує точного, прийнятого усіма вченими визначення ЯЖ, однак це не означає, що немає необхідності враховувати даний параметр у наукових дослідженнях або при лікуванні та догляді за самими пацієнтами.

Низка дослідників відзначають важливість філософського розуміння ЯЖ, тому що за допомогою рівня ЯЖ досить часто оцінюється не тяжкість хвороби, а те, як людина переносить захворювання. Так, при тривалій хворобі деякі пацієнти звикають до свого стану, тобто спостерігається адаптація, і через деякий час хворі менше звертають увагу на свої скарги та дискомфорт через існуючі обмеження у зв'язку з хворобою. Вивчення ЯЖ може показати поліпшення емоційно-психологічного, соціального і/або фізичного стану хворого, але при цьому захворювання не тільки не регресує, а може значно прогресувати [3].



Рисунок 1 — Вплив факторів на якість життя

Так, у датському опитуванні (n = 10 000) респондентів запитували про їхню якість життя за допомогою перевіреної анкети SEQOL, у якій було більше ніж 300 питань [15]. Що вони відчували? Наскільки вони задоволені своїм життям? Наскільки вони були щасливі? Чи відчували вони, що їхні потреби задоволені? І ще багато питань, які, на думку дослідників, були важливі для ЯЖ. Результати були досить дивовижними і змусили вчених по-новому розглянути такі філософські питання: що таке якість життя, щастя та сенс життя? Що таке людина? Чи потрібна нам нова біологія? Чи є мозок осередком свідомості? Як ми розуміємо сенс життя і чи зробимо все, щоб знову стати здоровими? Які основні поняття якості життя? Вчені підкреслюють, що сенс життя — це зв'язок і розвиток. Йдеться про реалізацію кожної можливості та потенціалу в житті людини. Можливості потрібно знайти та визнати кожній людині, яка знаходить своє справжнє «я» та своє призначення у житті. Щоб перевірити, чи ці філософські питання насправді актуальні для медицини, дослідники розглянули результати пацієнтів, які навчалися філософії ЯЖ, і з'ясували з власних пілотних проєктів, що пацієнти почувалися набагато краще і бачили своє життя більш значущим, засвоївши основні поняття філософії ЯЖ та підходи щодо поліпшення філософського ставлення до життя і, як наслідок, самої ЯЖ [15].

Деякі дослідники вважають, що поліпшення особистої життєвої філософії пацієнта може бути важливою складовою медицини в цілому, і допомагаючи пацієнту взяти на себе більшу відповідальність за власне існування, можливо значно покращити ЯЖ [16]. Останніми роками багато вчених доводять важливість «відносної духовності» для поліпшення ЯЖ людей, у тому числі і пацієнтів [16]. Так, дослідниками було доведено, що «відносна духовність» асоціюється з користю для здоров'я, що позначається на всіх сферах ЯЖ. Саме тому, вважають вчені, лікарі загальної медицини та медичні установи можуть отримати користь від розуміння того, що модель духовного подолання проблем може допомогти їх пацієнтам, а отже, і їх клінічній практиці у процесі поліпшення самопочуття хворих [17]. Інші дослідники вважають, що не треба недооцінювати і роль психологічних факторів щодо впливу на ЯЖ людей [18, 19].

Це досить цікаві та перспективні підходи до покращення ЯЖ за допомогою не тільки медичних втручань і/або психокоригуючих засобів, але й зміни ставлення людей, зокрема пацієнтів, до проблем (медичних і/або соціальних), які виникають перед ними протягом життя [16].

Так, K. Haraldstad зі співавторами вважає, що розуміння ЯЖ важливо для полегшення симптомів, догляду та реабілітації пацієнтів. Ці вчені вважають, що проблеми, які вказуються пацієнтами при дослідженні ЯЖ, можуть призвести до зміни та поліпшення лікування та догляду або можуть показати, що деякі види терапії надають невелику користь. У цілому ЯЖ також може використовуватися для визначення діапазону медичних та соціальних проблем, з якими можуть стикатися пацієнти і які можуть позначитися на результатах лікування [13].

На сьогодні найкращим і найбільш відомим шляхом отримання інформації про якість життя, пов'язану зі здоров'ям, є опитування пацієнта. З цією метою використовуються численні опитувальники (шкали, індекси тощо) (рис. 2), які діляться на неспецифічні (загальні), наприклад SF-36, SF-12 Health Utilities Index 3 тощо, і специфічні для конкретного захворювання [20–25]. На рис. 2 наведені відомі загальні опитувальники та специфічні опитувальники для захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Однак специфічні опитувальники існують не для всіх захворювань ШКТ. Так, нами не знайдено специфічного опитувальника для поєднаної патології: гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) і дисфункції сфінктера Одді.

Загальновідомо, що використання тільки неспецифічних опитувальників у вивченні якості життя в динаміці лікування конкретної патології некоректне, тому що вони не враховують зв'язок виявлених змін з патологією, яка цікавить дослідника.

Наприклад, це добре простежується в найбільш популярному загальному (неспецифічному) опитувальнику SF-36 [20], у якому відповіді на питання, що стосуються «обмежень у виконанні фізичних навантажень» (піднятися пішки сходами, пройти кілька кварталів, виконувати важкі фізичні навантаження тощо), можуть бути обумовлені не тільки конкретним захво-

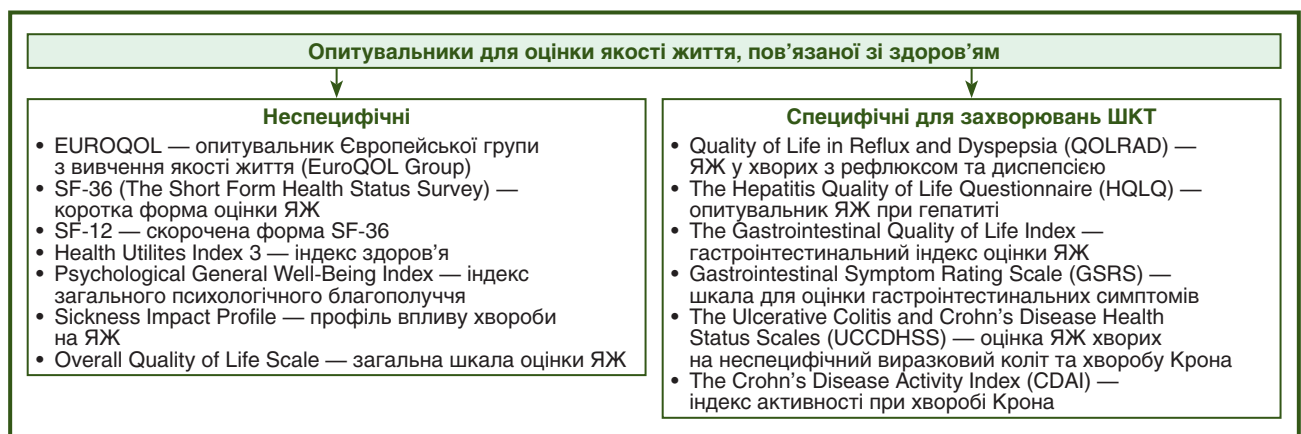


Рисунок 2 — Відомі опитувальники для оцінки якості життя, пов'язаної зі здоров'ям

рюванням, що цікавить лікаря, а й наявністю супутньої патології (наприклад, перенесеним інфарктом міокарда, стенокардією, болем у суглобах, хребті тощо). Незважаючи на такі недоліки, загальні (неспецифічні) опитувальники з успіхом застосовуються для оцінки здоров'я в цілому. Більш того, їх позитивною стороною є відсутність необхідності вибирати і оцінювати параметри, тому при їх застосуванні ризик пропустити несподівані побічні ефекти, які можуть мати місце при вивченні будь-якого нового препарату або методу лікування, є низьким. У той же час вони не дають можливість повноцінно оцінити вплив конкретного методу лікування на конкретну нозологію, що є прерогативою специфічних опитувальників.

Таким чином, на сьогодні специфічні опитувальники розроблені не для всіх захворювань або структур і не завжди задовольняють дослідників за усіма критеріями, тому що існують коморбідні захворювання, які необхідно досліджувати. Так, через те, що необхідно було оцінити вплив коморбідної патології (ГЕРХ та дисфункція сфінктера Одді), ми не могли використовувати такі відомі специфічні опитувальники, як GERD Health-Related Quality of Life (GERD-HRQL) Questionnaire, Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) та ін. Розуміння всіх вищенаведених аспектів та відсутність відповідного специфічного, зручного для застосування опитувальника для ГЕРХ, поєднаної з дисфункцією сфінктера Одді, зумовило розробку нами спеціального опитувальника для вивчення якості життя хворих у динаміці лікування даної патології.

Мета роботи: вивчити якість життя в динаміці лікування у хворих на ГЕРХ, поєднану з дисфункцією сфінктера Одді, за допомогою неспецифічного опитувальника SF-36 та самостійно розробленого специфічного опитувальника для цієї коморбідної патології.

Матеріали та методи

Під наглядом перебувало 30 хворих на ГЕРХ, поєднану з дисфункцією сфінктера Одді, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у ДУ «ІГ НАМН України». Під час знаходження у стаціонарі (протягом 15–18 днів) вони отримували комплексне лікування, яке включало інгібітори протонної помпи, прокінетики, антациди, препарати урсодезоксихолевої кислоти та інші (*per os* у стандартних дозах).

Для аналізу якості життя був використаний загальний опитувальник SF-36, який відображає 9 концепцій (шкал) здоров'я: фізичну працездатність, соціальну активність, ступінь обмеження фізичної працездатності та соціальної активності, психічне здоров'я, енергійність або втомлюваність, біль, загальну оцінку здоров'я та його зміни протягом останнього року з додатковим введенням блоків запитань для специфічності.

Опитувальник SF-36 забезпечує кількісне визначення (від 0 до 100 балів) ЯЖ за вищезазначеними шкалами без урахування, яка саме патологія і/або ситуація впливає на стан здоров'я. Чим вищим було значення показника за конкретною шкалою, тим кращою була оцінка за даною шкалою [20]. Контрольну групу становили 68 практично здорових осіб [26].

Для більш диференційованого аналізу ЯЖ у досліджених пацієнтів нами був розроблений і застосовувався власний специфічний опитувальник.

Розроблений специфічний опитувальник вміщував запитання стосовно існуючих скарг у пацієнта (печії, болю/тяжкості у правому підребер'ї, болю за грудиною, відрижки, гіркоти у роті, нудоти), які обумовлені коморбідною патологією ГЕРХ та дисфункцією сфінктера Одді, та їх впливу на ЯЖ. Пацієнти самостійно оцінювали, наскільки їм заважають вищенаведені скарги у повсякденному житті, за 5-бальною системою, де 0 — скарги немає, 1 — скарга невиражена і не потребує уваги, 2 — скарга має місце, але незначно порушує звичний ритм життя, 3 — скарга помірно порушує активність протягом дня, 4 — скарга значно порушує активність та ритм життя. Крім того, пацієнти визначали, наскільки ці скарги заважають вживати улюблену їжу і напої, а також своє емоційне сприйняття цих захворювань від «спокійного ставлення» до «значно емоційно турбує» [3].

Після успішного заповнення опитувальника всіх хворих просили письмово надати інформацію у додатковій анкеті: скільки часу вони витратили, відповідаючи на запитання даної анкети-опитувальника, про зрозумілість запитань опитувальника, а також думку анкетованих, чи може впоратися середньостатистичний пацієнт з відповідями на запитання розробленого специфічного опитувальника для оцінки якості життя у хворих з ГЕРХ та дисфункцією сфінктера Одді. Таким чином, метою додаткової анкети була оцінка легкості сприйняття і розуміння пацієнтами розробленого специфічного опитувальника, а також трудомісткості (витрат часу для анкетування).

Усі вихідні дані з метою оптимізації математичної обробки вводилися у базу даних Microsoft Excel. Різниця вважалася вірогідною, якщо досягнутий рівень значущості (*p*) був нижчим за 0,05. Кореляційний аналіз виконували за Пірсоном та Спірменом [26].

Результати та обговорення

Обстежено 30 хворих на ГЕРХ, поєднану з дисфункцією сфінктера Одді, серед яких 21 (70,0 %) пацієнт був жіночої і 9 (30,0 %) — чоловічої статі. Середній вік хворих становив $(46,5 \pm 1,8)$ року.

Результати лікування хворих за показниками якості життя, які вивчалися за допомогою опитувальника SF-36, наведені у табл. 1.

Як видно з табл. 1, відмічається вірогідне покращення якості життя в динаміці лікування в обстежених хворих за всіма шкалами: PF — $(77,1 \pm 2,0)$ проти $(71,4 \pm 2,2)$, RP — $(52,1 \pm 5,0)$ проти $(30,6 \pm 2,4)$, BP — $(65,8 \pm 1,2)$ проти $(48,7 \pm 2,1)$, SF — $(69,5 \pm 2,0)$ проти $(50,8 \pm 2,1)$, MH — $(68,5 \pm 2,1)$ проти $(49,8 \pm 1,8)$, RE — $(65,2 \pm 4,7)$ проти $(35,8 \pm 3,7)$, VT — $(63,3 \pm 2,1)$ проти $(43,2 \pm 2,2)$, GH — $(58,1 \pm 2,4)$ проти $(46,1 \pm 1,7)$ бала. Таким чином, за всіма шкалами у хворих після лікування відмічалось покращення: показники SF-36 стали нормальними або наблизилися до норми. Слід підкреслити, що за деякими шкалами (SF та RE) рівень став навіть вищим, ніж у практично здорових осіб, за

іншими шкалами хоч і була відмічена позитивна динаміка у процесі лікування, але рівень ЯЖ залишався значно нижчим від норми. Саме тому хворим було рекомендовано лікування продовжити в амбулаторних умовах.

Результати дослідження скарг хворих у динаміці лікування схематично наведені на рис. 3.

Як видно на рис. 3, за даними опитування пацієнтів, спостерігається позитивна динаміка. Так, значно виражену печію до лікування відзначали 70,0 % анкетованих, незначно виражену — 23,3 %, помірно виражену — 6,7 %. Після лікування хворі відзначали лише

помірну печію — 10,0 % і незначно виражену — 6,7 %, у інших пацієнтів печії не було.

Вищенаведені скарги, безумовно, обмежували можливість пацієнта вживати свою улюблену їжу і напої (рис. 4).

Як видно на рис. 4, якщо до початку лікування у 60,0 % хворих щодня з'являлися вищенаведені скарги після вживання улюбленої їжі, то після лікування цей показник становив лише 26,7 %.

У той же час у динаміці лікування збільшилася кількість хворих (з 10,0 до 50,0 %), які могли вживати улюблену їжу без появи скарг.

Таблиця 1 — Показники якості життя хворих у динаміці лікування

| Показник якості життя | Усі хворі (n = 30) | | Практично здорові особи (n = 68) |
|---|--------------------|-----------------|----------------------------------|
| | до лікування | після лікування | |
| Фізичне функціонування (PF) | 71,4 ± 2,2 | 77,1 ± 2,0* | 84,9 ± 1,4 |
| Роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (RP) | 30,6 ± 2,4 | 52,1 ± 5,0* | 68,2 ± 1,1 |
| Фізичний біль (BP) | 48,7 ± 2,1 | 65,8 ± 1,2* | 76,5 ± 1,5 |
| Соціальне функціонування (SF) | 50,8 ± 2,1 | 69,5 ± 2,0* | 48,3 ± 1,7 |
| Ментальне здоров'я (MH) | 49,8 ± 1,8 | 68,5 ± 2,1* | 65,8 ± 1,7 |
| Роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (RE) | 35,8 ± 3,7 | 65,2 ± 4,7* | 55,2 ± 1,8 |
| Життєздатність (VT) | 43,2 ± 2,2 | 63,3 ± 2,1 | 63,6 ± 1,8 |
| Загальне здоров'я (GH) | 46,1 ± 1,7 | 58,1 ± 2,4 | 64,8 ± 1,5 |

Примітка. * — P < 0,05, порівняння до і після лікування у межах конкретної групи.

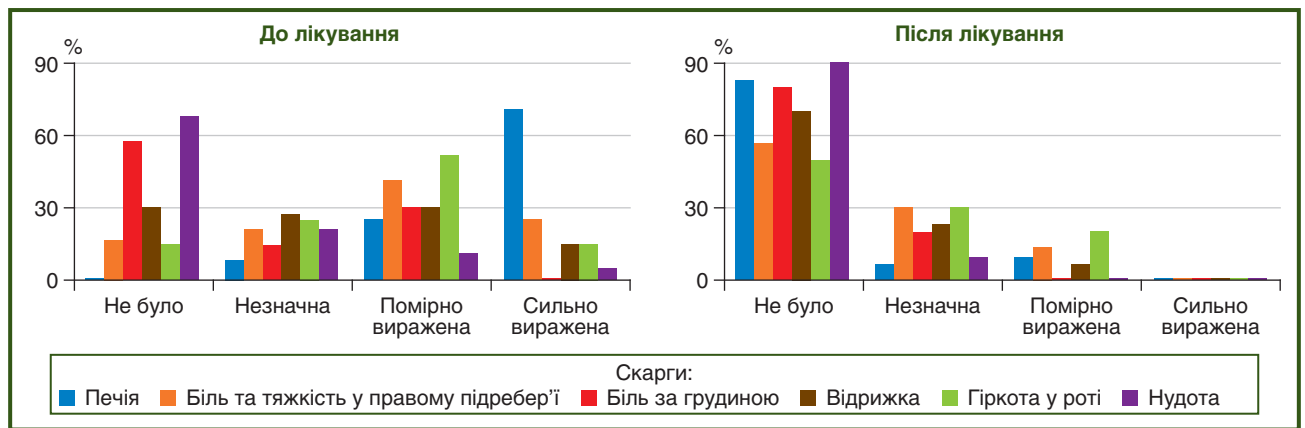


Рисунок 3 — Зміна частоти і вираженості скарг обстежених хворих у процесі лікування (у відсотках)

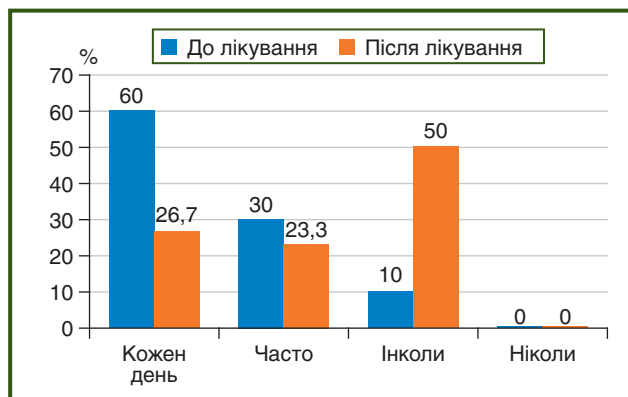


Рисунок 4 — Неможливість вживання улюбленої їжі через появу скарг

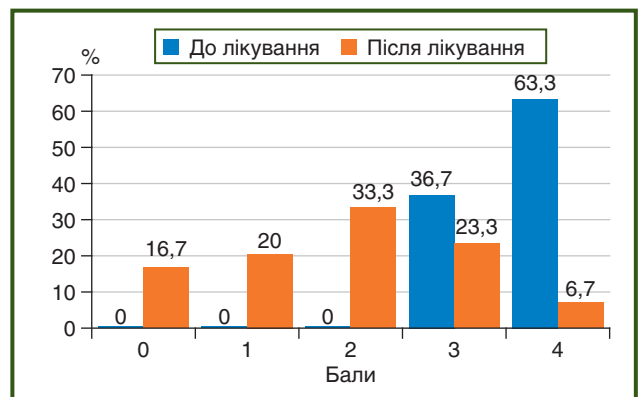


Рисунок 5 — Вплив перебігу захворювання на активність та ритм життя пацієнтів (у балах)

Ці факти впливали і на ЯЖ хворих з ГЕРХ, поєднаною з дисфункцією сфінктера Одді. Дані про ЯЖ, на думку самих пацієнтів, наведені на рис. 5.

Як видно на рис. 5, усі пацієнти відмічали досить значний вплив перебігу хвороб на ритм життя, вибравши 4 та 5 балів, що трактувалося як помірне або значне порушення активності і ритму життя. У той же час після лікування лише 6,7 % пацієнтів вказали на значний негативний вплив порівняно з 63,3 % до лікування. Значно збільшилася частка хворих, які вважали, що скарги і прояви даної патології не погіршували (0 балів) або незначно погіршували ЯЖ (1 бал): з 0 до 16,7 % і з 0 до 20,0 % відповідно.

Водночас ситуація щодо емоційного сприйняття своєї хвороби пацієнтами також покращилася, але не так значно (рис. 6).

На рис. 6 продемонстровано, що сильне емоційне занепокоєння з приводу ГЕРХ та дисфункції сфінктера Одді зазначали 33,3 % хворих до лікування проти 10,0 % після лікування, помірне і незначне занепокоєння — 50,0 проти 30,0 % і 16,7 проти 36,7 % відповідно. Спокійно, тобто без особливих емоційних переживань, сприймали ці коморбідні захворювання 6,7 % обстежених до лікування проти 23,3 % після лікування. Таким чином, у процесі лікування поліпшується емоційне сприйняття хворими своїх захворювань.

Більшість хворих ($n = 25$; 83,3 %) на заповнення розробленого специфічного опитувальника витратили не більше 10 хвилин, у деяких хворих ($n = 3$; 10,0 %) на відповіді пішло 11–15 хвилин, 16–20 хвилин витратили 2 особи (6,7 %), жоден з анкетованих не відповідав більше ніж 20 хвилин. Не всі пацієнти змогли конкретизувати більш точний час, витрачений на заповнення даного опитувальника, а ті, які це зробили, у середньому витратили ($7,2 \pm 2,1$) хвилини. Це свідчить про те, що запропонований специфічний опитувальник для хворого з коморбідною патологією ГЕРХ та дисфункцією сфінктера Одді нетрудомісткий для заповнення. До того ж 29 (96,7 %) хворих відзначили, що їм нескладно було відповідати на запитання, і тільки 1 (3,3 %) пацієнт вибрав відповідь «не звик до анкетування» як фактор, що характеризує складність даного дослідження. У той же час усі хворі (100 %) вважають, що середньостатистичний пацієнт впорається з відповідями на запитання.

На нашу думку, це досить хороші показники для розробленого специфічного опитувальника щодо ЯЖ ПЗ для пацієнтів з коморбідною патологією ГЕРХ і дисфункцією сфінктера Одді, що свідчить про можливі перспективи його використання в клінічній практиці.

Висновки

1. У пацієнтів з ГЕРХ відмічалось у динаміці лікування вірогідне покращення ЯЖ ПЗ за всіма шкалами SF-36: PF — ($77,1 \pm 2,0$) проти ($71,4 \pm 2,2$), RP — ($52,1 \pm 5,0$) проти ($30,6 \pm 2,4$), BP — ($65,8 \pm 1,2$) проти ($48,7 \pm 2,1$), SF — ($69,5 \pm 2,0$) проти ($50,8 \pm 2,1$), MH — ($68,5 \pm 2,1$) проти ($49,8 \pm 1,8$), RE — ($65,2 \pm 4,7$) проти ($35,8 \pm 3,7$), VT — ($63,3 \pm 2,1$) проти ($43,2 \pm 2,2$), GH —

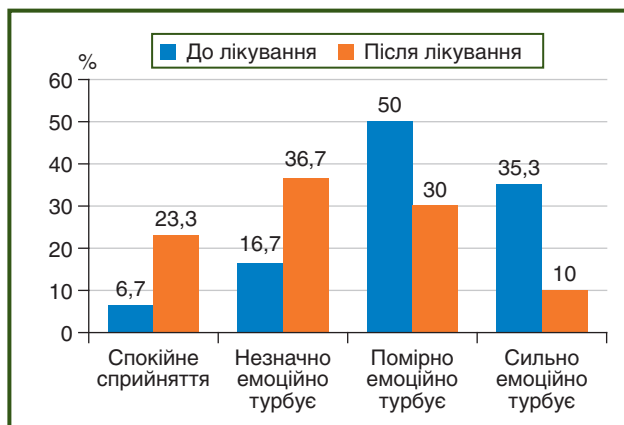


Рисунок 6 — Емоційне сприйняття своєї хвороби пацієнтами за результатами розробленої специфічної анкети-опитувальника

($58,1 \pm 2,4$) проти ($46,1 \pm 1,7$) бала. Також відзначалося помірне або значне порушення активності і ритму життя внаслідок коморбідної патології ГЕРХ та дисфункції сфінктера Одді, однак після лікування ці вагомими показниками ЯЖ ПЗ покращувалися в усіх хворих, до того ж більш позитивним ставало психоемоційне сприйняття існуючих хвороб.

2. Розроблений специфічний опитувальник якості життя, який заповнюється хворими самостійно, дозволяє оцінити ЯЖ ПЗ у хворих з поєднаною патологією ГЕРХ і дисфункцією сфінктера Одді, нескладний у застосуванні, доступний для розуміння, потребує невеликої кількості часу на заповнення (у середньому $7,2 \pm 2,1$ хвилини) і може бути рекомендований до застосування як окремо, так і разом з будь-яким загальним (неспецифічним) опитувальником.

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

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

Внесок авторів у роботу над статтею. Демешкіна Л.В. — аналіз отриманих результатів, написання статті; Зигало Е.В. — редагування літературних джерел, написання резюме; Мосійчук Л.М. — концепція та дизайн дослідження, редагування тексту.

Список літератури

1. WHOQOL — WHO. Measuring quality of life. URL: https://www.who.int/mental_health/media/68.pdf (Accessed September 29, 2021).
2. WHOQOL: Measuring Quality of Life. URL: <https://www.who.int/tools/whoqol> (Assessed: September 29, 2021).
3. Удосконалення методів дослідження якості життя у хворих на хронічний панкреатит та ГЕРХ, поєднану з дисфункцією сфінктера Одді: рекомендації / Ю.М. Степанов та ін. Київ, 2014. 20 с.

4. Асанова А.А. Качество жизни, связанное с депрессивными расстройствами. *Вісник психіатрії та психофармакотерапії*. 2008. № 2 (14). С. 82-85.
5. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем (КЖЗ), при ахондроплазии. URL: <http://www.beyondachondroplasia.org/ru/novosti2/obshchestvo/422-otsenka-kachestva-zhizni-svyazannogo-so-zdorovem-kzhsz-pri-akhondroplazii> (дата звернення: 29.09.2021).
6. Hans Glise, Ingela Wiklund. Health-related quality of life and gastrointestinal disease. *J Gastroent and Hepatology*. 2002. № 14. P. 72-84.
7. Евсина О.В. Качество жизни в медицине — важный показатель здоровья пациента (обзор литературы). *Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие*. 2013. № 1. С. 119-133. URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/kachestvo-zhizni-v-meditisine-vazhnyy-pokazatel-sostoyaniya-zdorovya-patsienta-obzor-literatury>.
8. Пономаренко В.М., Апанасенко Г.Л., Чебаненко Н.І. Методичні підходи до вивчення якості життя населення у взаємозв'язку зі станом здоров'я. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України*. 2002. № 3. 74-77.
9. Антипенко Е.Н., Козут Н.Н. Качество жизни и самооценка здоровья. *Мед. вестн.* 1997. № 2. С. 20-21.
10. Karimi M., Brazjer J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics*. 2016. № 34(7). P. 645-9. doi: 10.1007/s40273-016-0389-9. PMID: 26892973.
11. Porcu S., Mandas A. How to evaluate Quality of Life. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2019. № 89(1). doi: 10.4081/monaldi.2019.1033. PMID: 30968662.
12. Yin S., Njai R., Barker L., Siegel P.Z., Liao Y. Summarizing health-related quality of life (HRQOL): development and testing of a one-factor model. *Popul Health Metr*. 2016. № 14. P. 22. doi: 10.1186/s12963-016-0091-3j.
13. LIVSFORSK network. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences / K. Haraldstad et al. *Qual Life Res*. 2019. № 28(10). P. 2641-2650. doi: 10.1007/s11136-019-02214-9.
14. Frangne P.H. Approche philosophique de la qualité de vie [Philosophical approach to quality of life]. *Soins Gerontol*. 2019. № 24(139). P. 12-18. doi: 10.1016/j.sger.2019.07.003. PMID: 31540715.
15. Ventegodt S., Andersen N.J., Merrick J. Quality of life philosophy I. Quality of life, happiness, and meaning in life. *Scientific World Journal*. 2003. № 3. P. 1164-75. doi: 10.1100/tsw.2003.102. PMID: 14646011; PMID: PMC5974893.
16. Counted V., Possamai A., Meade T. Relational spirituality and quality of life 2007 to 2017: an integrative research review. *Health Qual Life Outcomes*. 2018. № 16(1). P. 75. doi: 10.1186/s12955-018-0895-x. PMID: 29690887; PMID: PMC5926536.
17. Quality-of-life and spirituality / R.G. Panzini et al. *Int Rev Psychiatry*. 2017. № 29(3). P. 263-282. doi: 10.1080/09540261.2017.1285553. PMID: 28587554.
18. Associations between psychological factors and health-related quality of life and global quality of life in patients with ALS: a systematic review / Van A.C. et al. *Groenestijn. Health Qual Life Outcomes*. 2016. № 14(1). P. 107. doi: 10.1186/s12955-016-0507-6. PMID: 27439463; PMID: PMC4955215.
19. Polis S., Fernandez R. Impact of physical and psychological factors on health-related quality of life in adult patients with liver cirrhosis: a systematic review protocol. *JBI Database System Rev Implementation Rep*. 2015. № 13(1). P. 39-51. doi: 10.11124/jbisrir-2015-1987. PMID: 26447006.
20. Ware J.E. The SF-36 Health Survey. In: Spilker B. *Quality of life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. P. 337-45.
21. Development and validation of a disease-specific quality of life questionnaire for gastro-oesophageal reflux disease: the GERD-QOL questionnaire / Y. Chan et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010. № 31(3). P. 452-60. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04187.x.
22. Hançerlioğlu S., Yıldırım Y., Bor S. Validity and reliability of the Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QoLRAD) questionnaire in patients with gastroesophageal reflux disease for the Turkish population. *Turk J Gastroenterol*. 2019. № 30(6). P. 511-516. doi: 10.5152/tjg.2019.18689. PMID: 31144656.
23. Афанасьева Е.В. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем. *Качественная клиническая практика*. 2010. № 1. С. 3. 6-38.
24. Качество жизни как проблема в здравоохранении: современные тенденции / Ю.Ф. Лобанов и др. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018. № 5-1. С. 235-239. URL: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=12250> (дата звернення: 29.09.2021).
25. Mouli V.P. Questionnaire based gastroesophageal reflux disease (GERD) assessment scales / V.P. Mouli, V. Ahuja. *Indian J Gastroenterol*. 2011. № 30(3). P. 108-117.
26. Чеганов А.В., Шевченко В.В. Опыт применения препарата Полисорб МП у больных вирусным циррозом печени. *Врач*. 2010. № 2. С. 54-56.
27. Мамаев А.Н. Основы медицинской статистики. *Практическая медицина*. М., 2011. 128 с.

Отримано/Received 02.02.2022

Рецензовано/Revised 20.02.2022

Прийнято до друку/Accepted 10.03.2022 ■

Information about authors

L.M. Mosychuk, PhD, the Head of Department of surgery of the organs of digestive system, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Sciences Ukraine", Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9296-9473>

L.V. Demeshkina, PhD, Senior Researcher of the Department of the Diseases of Stomach and Duodenum, Dietetics and Clinical Nutrition, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7301-1857>

E.V. Zyhala, PhD, Senior Researcher of the Department of miniinvasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-5026-0992>

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 State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". All patients signed an informed consent to participate in this study.

Contribution of authors. Demeshkina L.V. — analysis of the results, writing the article; Zigalo E.V. — reference editing, resume; Mosychuk L.M. — research concept and design, the text editing.

L.M. Mosiychuk, L.V. Demeshkina, E.V. Zigalo

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

Gastroesophageal reflux disease combined with Oddi sphincter dysfunction: control of health-related quality of life in patients

Abstract. Background. Due to the need to assess the impact of comorbid pathology (GERD and Oddi sphincter dysfunction), it is not possible to use such well-known specific questionnaires as the GERD Health-Related Quality of Life Questionnaire, the Quality of Life in Reflux and Dyspepsia and others. The purpose: to study Health-Related Quality of Life (HRQoL) before and after treatment in patients with GERD, combined with dysfunction of the sphincter of Oddi, using Short Form Health Status Survey (SF-36) and the self-developed specific questionnaire. **Materials and methods.** 30 patients with comorbid diseases GERD and Oddi's sphincter dysfunction were studied. SF-36 and the self-developed specific questionnaire were used. **Results.** The specific questionnaire for patients with gastroesophageal reflux disease combined with Sphincter of Oddi dysfunction was worked out. The evaluation of the questionnaire (patients comprehensiveness of questions, timesumming etc.) was explored. Using SF-36, it was significant improvement of HRQoL for all scales after treatment compared

with initial data: physical functioning (PF, $(77,1 \pm 2,0)$ versus $(71,4 \pm 2,2)$), role-physical functioning (RP, $(52,1 \pm 5,0)$ versus $(30,6 \pm 2,4)$), bodily pain (BP, $(65,8 \pm 1,2)$ versus $(48,7 \pm 2,1)$), social functioning (SF, $(69,5 \pm 2,0)$ versus $(50,8 \pm 2,1)$), mental health (MH, $(68,5 \pm 2,1)$ versus $(49,8 \pm 1,8)$), role emotional (RE, $(65,2 \pm 4,7)$ versus $(35,8 \pm 3,7)$), vitality (VT, $(63,3 \pm 2,1)$ versus $(43,2 \pm 2,2)$), general health (GH, $(58,1 \pm 2,4)$ versus $(46,1 \pm 1,7)$ points). All patients had decreased HRQoL due to comorbid GERD and sphincter dysfunction Oddi. Moderate or significant disorders of activity and rhythm of life due to these diseases was revealed, but after treatment there was an improvement in significant HRQoL in all patients, in addition to psycho-emotional perception of their diseases became more positive. **Conclusions.** All patients had decreased HRQoL due to comorbid GERD and sphincter dysfunction Oddi, and it improved after treatment in most of patients. **Keywords:** health-related quality of life; gastroesophageal reflux disease; sphincter of Oddi dysfunction; questionnaire

УДК 612.354+616.36

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.2.2022.492>

Діденко В.І., Карачинова В.А., Кленіна І.А., Гайдар Ю.А., Ошмянська Н.Ю.,
Грабовська О.І., Галінський О.О., Вішнарєвська Н.С.

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

Вплив гепатотропної та метабіотичної корекції на спектр вільних жирних кислот при експериментальному токсичному ураженні печінки

Резюме. Актуальність. На сьогодні переважно вивчаються процеси пошкодження гепатоцитів під впливом вільних жирних кислот (ВЖК) в умовах *in vitro*. Тому значний інтерес викликає дослідження *in vivo* спектра ВЖК при патологіях печінки різного генезу, у тому числі і токсичного. **Мета:** оцінити морфобіохімічні зміни у печінці щурів з тетрахлоретан-індукованим (CCl_4) ураженням печінки без та після медикаментозної корекції. **Матеріали та методи.** Моделювали токсичне ураження печінки шляхом підшкірного введення щурам розчину CCl_4 в оливковій олії. Сформовано такі групи: контрольна (здорові; $n = 15$); I — CCl_4 -індуковане ураження печінки без медикаментозної корекції ($n = 6$); II — CCl_4 -індуковане ураження печінки + Ліверія ІС (метадоксин; $n = 8$); III — CCl_4 -індуковане ураження печінки + метабіотик (Хілак форте) ($n = 7$). Для морфологічної оцінки стеатозу і фіброзу використовували трикольорове якісне забарвлення зразків печінки за Маллорі — Слінченком. Методом газової хроматографії визначено кількісний уміст мононенасичених жирних кислот (МНЖК) у гомогенаті печінки. **Результати.** Оцінка гепатобіоптатів у I групі щурів виявила дезорганізацію тканини з макровезикулярним стеатозом у цитоплазмі гепатоцитів, формування міжчасточкових множинних фіброзних септ і запальноклітинну інфільтрацію. Застосування метадоксину (II група) та метабіотика (III група) покращувало морфологічну картину печінки, що уражена CCl_4 . Загальний уміст МНЖК вірогідно підвищувався у 118 ($p < 0,001$), 34 ($p < 0,001$) та 99 разів ($p < 0,001$) відповідно для I–III групи тварин щодо контролю, проте у II групі він мав тенденцію до зниження в 3,5 ($p = 0,430$) та 2,9 разів ($p = 0,064$) порівняно з I та III групами відповідно. **Висновки.** Встановлено, що корекція метадоксином та метабіотиком зменшила прояви білково-жирової дистрофії в гепатоцитах. У всіх дослідних групах тварин уміст МНЖК підвищувався переважно завдяки значним концентраціям *cis*-10-пентадецевої, *cis*-10-гептадецевої, *trans*- і *cis*-9-октадецевої та *cis*-11-ейкозенової кислот. Уміст МНЖК більше знижувався під впливом метадоксину, ніж метабіотика.

Ключові слова: тетрахлоретан; гепатобіоптати; мононенасичені вільні жирні кислоти; щури

Вступ

Печінка є найважливішим органом для метаболізму ліків та хімічних речовин. Чотирихлористий вуглець (CCl_4) — це добре відомий гепатотоксин, який може викликати ураження печінки за допомогою різних механізмів, включаючи окиснювальний стрес, запальну відповідь та апоптоз [1, 2]. Ця речовина широко використовується для експериментальної індукції стеатозу та фіброзу у печінці тварин [1–3].

Фіброз пов'язаний з надлишковим синтезом сполучної тканини внаслідок тривалої дії окремих ушкоджуючих факторів [4]. У цьому складному процесі, крім гепатоцитів і непаренхіматозних клітин печінки, задіяні ще й імунні клітини. Загибель гепатоцитів відбувається через апоптоз, некроз чи некроптоз, що індукує запальну та профіброгенну активність непаренхіматозних клітин та імунноклітинну інфільтрацію, сприяючи розростанню фіброзної тканини [5, 6]. Відо-

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Карачинова Вікторія Анатоліївна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: viktoriam7@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 966 48 43.

For correspondence: Viktoriia Karachynova, Senior Researcher of the Research Sector, SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Slobozhanskii ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: viktoriam7@gmail.com; contact phone: +38(067)966 48 43.

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

мо, що тривалі ін'єкції CCl_4 викликають фіброз, який подібний до фіброзу у біоптатах печінки людини [7]. Стеатоз — це рання стадія жирової хвороби печінки, що характеризується розвитком перекисного окиснення ліпідів, запалення, активацією зірчастих клітин печінки та фіброзу через накопичення в гепатоцитах нестерифікованих жирних кислот [8].

Печінка має високу здатність поглинати вільні жирні кислоти (ВЖК) із плазми та включати їх у триацилгліцериди, ефіри холестерину та мембранні ліпіди. Нерозчинні у воді триацилгліцериди упаковуються або в ліпідні краплі, які слугують тимчасовим клітинним запасом ліпідів, або в ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), що транспортують ліпіди до позапечінкових тканин. Центральною функцією ліпідних крапель є зберігання триацилгліцеридів та ефірів холестерину, якщо синтез та/або поглинання ВЖК і холестерину перевищує потребу клітини, і вивільнення цих ліпідів у протилежному випадку. Оскільки насичені ВЖК (НВЖК) і вільний холестерин є потенційно цитотоксичними сполуками, то їх перетворення в нетоксичні тригліцериди та ефіри холестерину і подальше відкладення у вигляді ліпідних крапель має вирішальне значення для підтримки цілісності клітини [9].

В гомеостатичних умовах підтримуються відносно низькі концентрації ліпідів у печінці. Але порушення регуляції цього процесу може призвести до їх накопичення у гепатоцитах [10, 11]. І при надмірному накопиченні ВЖК та їх метаболітів у печінці відбувається ліпотоксичне гепатоцелюлярне ураження та прогресування хвороби органа [12].

Zhang et al. на тваринних клітинних культурах *in vitro* показано, що насичені ВЖК (гексадеканова та октадеканова кислоти) викликають більш серйозний окиснювальний стрес та стрес ендоплазматичного ретикулуму порівняно з НВЖК (cis-9-гексадеценева, cis-9-октадеценева та cis-9,cis-12-октадієнова кислоти). Однак ненасичені ВЖК спричиняють значне накопичення ліпідів (тригліцеридів) у гепатоцитах, хоча цей ефект був пов'язаний із меншим викидом ЛПДНЩ у середовище для культивування клітин [8, 13].

Сьогодні вченими проводяться переважно дослідження *in vitro* на первинних гепатоцитах або на різних клітинних лініях гепатоцитів з метою вивчення впливу на них ВЖК. Тому існує потреба в дослідженнях *in vivo* спектра ВЖК при патологіях печінки будь-якого генезу, у тому числі і при токсичному ураженні.

Метадоксин активно використовується для лікування експериментальної гепатотоксичності, у тому числі спричиненої CCl_4 [14]. Для нас становило інтерес порівняння ефективності використання гепатотропної речовини метадоксину та метабіотика у щурів при токсичному ураженні печінки. Відомо, що кишечник безпосередньо пов'язаний з печінкою через портальний тракт, тому зміни мікрофлори кишечника можуть впливати на стан печінки [15]. Трансформація кишкової мікрофлори за допомогою метабіотиків виглядає багатообіцяючою терапевтичною стратегією для лікування дисфункцій кишкового бар'єра.

Мета роботи: оцінити морфобіохімічні зміни у печінці щурів з тетрахлорметан-індукованим ураженням печінки після медикаментозної корекції виявлених порушень.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на 36 статевозрілих щурах лінії Wistar обох статей (18 самців та 18 самок) вагою 180–200 грамів згідно із загальними етичними принципами експериментів на тваринах, затвердженими І Національним конгресом України з біоетики (2001 р.).

Моделювання токсичного ураження печінки здійснювали в 2 етапи шляхом введення розчину CCl_4 (Sigma-Aldrich Corp., Germany) в оливковій олії: І етап — підшкірні ін'єкції 3 рази на тиждень (50% олійний розчин, 4 мл/кг) протягом 1 тижня; ІІ етап — підшкірні ін'єкції 2 рази на тиждень (10% олійний розчин, 4 мл/кг) ще протягом 6 тижнів. Введення розчину CCl_4 припиняли після сьомого тижня експерименту. Протягом наступних 30 днів одній частині піддослідних тварин проводили медикаментозну корекцію, а іншу частину щурів утримували на стандартній дієті без корекції. Відповідно до цього були сформовані такі групи: контрольна група (n = 15), що складалася зі здорових тварин; І група — CCl_4 -індуковане ураження печінки без медикаментозної корекції — уведення CCl_4 протягом 7 тижнів з подальшим утриманням тварин на стандартній дієті протягом наступних 30 днів (n = 6); ІІ група — CCl_4 -індуковане ураження печінки + метадоксин (Ліверія ІС) — уведення CCl_4 протягом 7 тижнів з подальшою корекцією метадоксином протягом наступних 30 днів (300 мг/кг/добу в їжу; n = 8); ІІІ група — CCl_4 -індуковане ураження печінки + метабіотик (Хілак форте) — уведення CCl_4 протягом 7 тижнів з подальшою корекцією метабіотиком протягом наступних 30 днів (3 мл/кг/добу в їжу; n = 7). Після закінчення експерименту тварин під кетаміновим наркозом декапітували; для подальшого гістологічного і біохімічного аналізу вилучали печінку.

Для проведення морфологічного дослідження зразки печінки щурів заливали в парафінові блоки, робили зрізи товщиною 5 мкм і забарвлювали їх гематоксином та еозином за загальноприйнятим в гістологічній практиці методом. Для оцінки стеатозу та фіброзу використовували трикольорове якісне забарвлення зразків тканини печінки піддослідних тварин за методом Маллорі в модифікації Слінченка [16], які в подальшому вивчали за допомогою світлового мікроскопа XSP-139TP («Ulab», Україна) та фотографували фотоапаратом Canon A630 (Японія). Ступінь гістологічного ураження оцінювався таким чином: «—» — відсутнє; «+» — легкий ступінь; «++» — середній ступінь; «+++» — тяжкий ступінь.

Для приготування гомогенату печінки її спочатку промивали 0,9% розчином хлориду натрію, потім зважували і подрібнювали. Усі маніпуляції проводили при 0–4 °С. Із печінки готували 10% гомогенат на 0,1 М фосфатному буфері (рН = 7,4) у гомогенізаторі Даунса. Потім гомогенат переносили у пробірки з робочим об'ємом 10 мл та центрифугували з використан-

Таблиця 1 — Ступінь вираженості морфологічних змін печінки у різних групах дослідних щурів

| Параметри | Контроль (n = 15) | I група (n = 6) | II група (n = 8) | III група (n = 7) |
|--------------------|-------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| Жирова дистрофія | – | +++ | ++ | + |
| Зерниста дистрофія | – | ++ | + | + |
| Фіброзні зміни | – | ++ | ++ | ++ |
| Некроз гепатоцитів | – | ++ | ++ | + |
| Запалення | – | + | + | + |

ням центрифуги ОПН-8 при 0–4 °С протягом 15 хв при 5000 г. Отриману надосадову рідину використовували для подальших біохімічних досліджень.

Хроматографічне дослідження МНЖК у гомогенаті печінки експериментальних щурів проводили на газовому хроматографі з полум'яно-іонізаційним детектором «Хроматек-Кристалл 5000» за методикою Степанова та співавт. [17]. КОН-метилування МНЖК здійснювали за методикою Ichihara та співавт. [18].

Для мікробіологічного дослідження видового та кількісного складу мікрофлори товстої кишки проводили посів десятикратних розведень зразків калу (10^{-1} – 10^{-9}) на стандартний набір селективних та диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних та анаеробних мікроорганізмів. Оцінку ефективності проведеної терапії проводили шляхом порівняння ступеня дисбіотичних порушень, виявлених до і після корекції, використовуючи градацію за ступенями, яка свідчить про амплітуду відхилень мікробіоценозу товстої кишки: відсутність відхилень — еубіоз; наявність відхилень — дисбактеріоз.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою прикладних програм Statistica 6.1. Нормальність розподілу кількісних показників оцінювали за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. Для опису даних застосовували медіану (Me), нижній (25 %) і верхній (75 %) квартилі. Порівняння показників медіани здійснювали за U-критерієм Манна — Уїтні. Статистичну значущість оцінювали на рівні не нижче, ніж 95,0 % ($p < 0,05$).

Результати та обговорення

Дослідження гепатобіоптатів контрольних щурів показало збережену структуру печінки без ознак інфільтрації запальними клітинами у 100 % випадків. Ядра гепатоцитів мали округлу форму. Синусоїди були помірно розширені, з невеликою кількістю клітин крові (табл. 1, рис. 1).

Оцінка гепатобіоптатів у I групі щурів з CCl_4 -індукованим ураженням печінки без медикаментозної корекції показала, що зміни гістологічної структури печінки зумовлювалися в основному наявністю поширеного великокраплинного стеатозу у понад 30 % гепатоцитів (переважно в 3 зоні ацинуса), гідропічної дистрофії гепатоцитів та легкого ступеня інфільтрації лімфоцитами і плазматичними клітинами. Фіброзні зміни у 100 % випадків були представлені тонкими сполучнотканинними тяжами, розташованими в периферичній зоні печінкової часточки.

У 66,7 % щурів у печінковій часточці спостерігалось порушення кровообігу з нерівномірним розширенням просвітів синусоїдів, з обструкцією їх еритроцитами, а також з дилатацією міжчасточкових і, рідше, центральних вен. У паренхімі печінки формувалися вогнища ліпідно-білкової дистрофії та некрозу гепатоцитів, переважно в периферичній зоні часточок (табл. 1, рис. 2А).

Порівняння з результатами проведеного нами раніше дослідження, у якому описана подібна модель CCl_4 -індукованого ураження печінки [19], показало, що для часткового відновлення гепатоцитів достатньо 30 днів після припинення введення токсичного агента. За цей час жирова дистрофія стає менш вираженою і заміщується поширеною гідропічною дистрофією. Однак загибель клітин та запальноклітинна інфільтрація з вивільненням запальних цитокінів, ймовірно, призвели до більш вираженої активації зірчастих клітин та розвитку необоротних фіброзних змін [20].

У 100 % щурів II та III групи після 30-денної корекції метадоксином та метабіотиком відповідно у зразках печінки гепатоцити у всіх полях зору мали більш чіткі контури та округлу форму ядра, а також спостерігалось зменшення ознак білково-жирової дистрофії порівняно з I групою тварин. Проте у гепатобіоптатах щурів II групи виявлялися вогнища цирозу, а в III групі — множинні міжчасточкові фіброзні септи. Жирові краплини в обох групах тварин мали великі розміри;

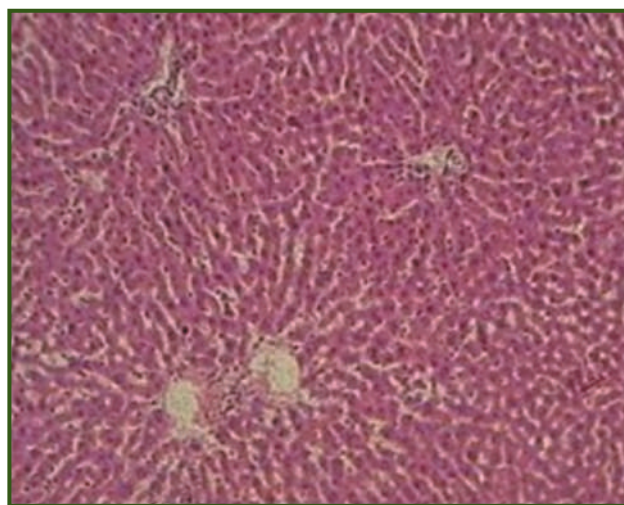
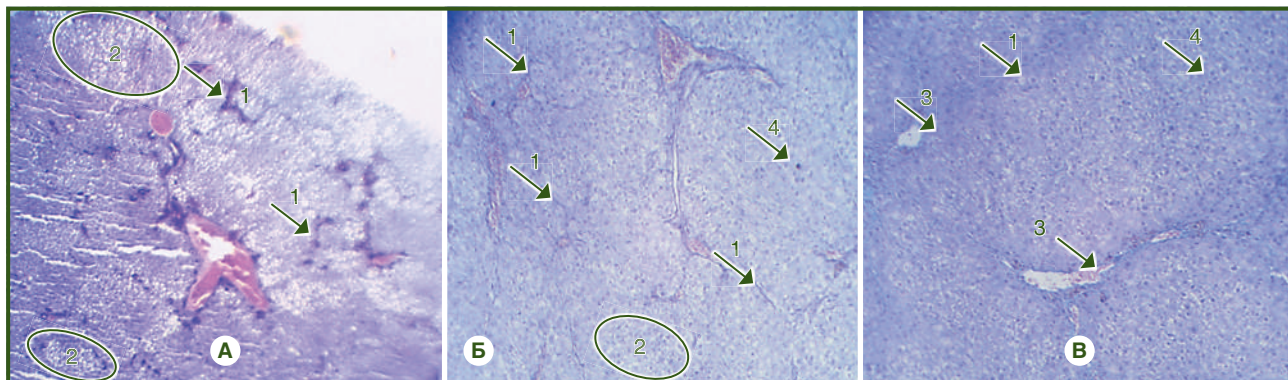


Рисунок 1 — Біоптат печінки контрольного щура. Забарвлення гематоксилін-еозином. 36. × 100



Примітки: стрілки/обведена ділянка: 1 — фіброзні тяжі; 2 — великокраплинний стеатоз; 3 — центральні венули зі зміщенням; 4 — запальні клітини

Рисунок 2 — Біоптати щурів з CCl₄-індукованим ураженням печінки. Забарвлення за Маллорі в модифікації Слінченка. Зб. × 100. А, Б, В — зразки тканини печінки щурів I, II та III групи відповідно

у деяких гепатоцитах у цитоплазмі знаходилася одна ліпідна вакуоль, що відтісняє ядро до периферії клітини. У 62,5 % тварин II групи у зразках печінки визначалися «балонні» клітини (кінцева форма гідропічної дистрофії), схожі на наповнені рідиною балони з центрально розташованим ядром зі зміненою формою. Ці клітини виявлялися як поодинці, так і скупченнями, що є проявом вогнищового коліквацийного некрозу та, скоріше за все, свідчить про автофагію гепатоцитів як механізм їх виживання при токсичному ураженні печінки [21]. Однак, незважаючи на позитивні ефекти автофагії, які можуть мати вирішальне значення при ендотоксемії та стеатозі печінки, індукований апоптоз субпопуляції гепатоцитів був пов'язаний з активацією зірчастих клітин [22] — фіброзні тяжі виявлялися майже в усіх зразках печінки тварин II та III групи. Визначалися вогнища лімфоцитарно-гістіоцитарної інфільтрації в обох групах щурів (табл. 1, рис. 2Б, В).

Результати біохімічного дослідження наведені на рис. 3, у табл. 2.

Визначено вірогідне підвищення сумарного вмісту МНЖК у гомогенаті печінки I групи щурів у 118 разів до 0,823 (0,230–1,410) мкг/мкл ($p < 0,001$), у II групі — у 34 рази до 0,235 (0,170–0,500) мкг/мкл ($p < 0,001$) та

в III групі — у 99 разів до 0,690 (0,530–1,080) мкг/мкл ($p < 0,001$) порівняно з контрольними значеннями (0,007 (0,007–0,013) мкг/мкл). Слід відзначити, що у II групі тварин даний показник мав тенденцію до зниження в 3,5 ($p = 0,430$) та 2,9 рази ($p = 0,064$) порівняно з I та III групами відповідно (рис. 3).

У гомогенаті печінки тварин I групи визначено вірогідне зростання вмісту таких фракцій МНЖК: cis-10-пентадецевої, cis-10-гептадецевої, cis-9-октадецевої та cis-11-ейкозенової кислот у 5 ($p < 0,001$), 6,5 ($p < 0,001$), 62 ($p < 0,001$) та 48 разів ($p < 0,001$) відповідно порівняно зі слідовими кількостями у контролі. Також виявлені у високій концентрації cis-9-тетрадецевова та trans-9-октадецевова кислоти, які не визначалися у контрольній групі. Не ідентифікувалася в гомогенаті печінки тварин I групи та контролі cis-9-гексадецевова кислота.

Щодо II групи щурів, то вміст cis-10-пентадецевої, cis-10-гептадецевої, cis-9-октадецевої та cis-11-ейкозенової кислот вірогідно збільшувався в гомогенаті печінки в 8 ($p < 0,001$), 22 ($p < 0,001$), 32 ($p < 0,001$) та 149 ($p = 0,0011$) разів відповідно порівняно з контрольною групою. На відміну від контролю в цій групі тварин була виявлена trans-9-октадецевова кислота в значній концентрації. У слідових кількостях визначався вміст cis-9-тетрадецевої та cis-9-гексадецевої кислот, тоді як у контрольній групі ці кислоти не виявлялися.

У гомогенаті печінки III групи щурів також вірогідно збільшувався вміст cis-10-пентадецевої, cis-10-гептадецевої, cis-9-октадецевої та cis-11-ейкозенової кислот у 17 ($p < 0,001$), 34 ($p < 0,001$), 138 ($p < 0,001$) та 91 ($p < 0,001$) раз відповідно порівняно з контролем. У цій же групі тварин виявлені в високій концентрації cis-9-тетрадецевова та trans-9-октадецевова кислоти та в незначній кількості — cis-9-гексадецевова кислота, тоді як у контролі ці кислоти не ідентифікувалися.

Слід відзначити, що вміст МНЖК підвищувався за рахунок досить високих значень у I групі щурів cis-9-тетрадецевої, trans- і cis-9-октадецевої та cis-11-ейкозенової кислот, у II групі — cis-10-гептадецевої, trans- і cis-9-октадецевої та cis-11-ейкозенової

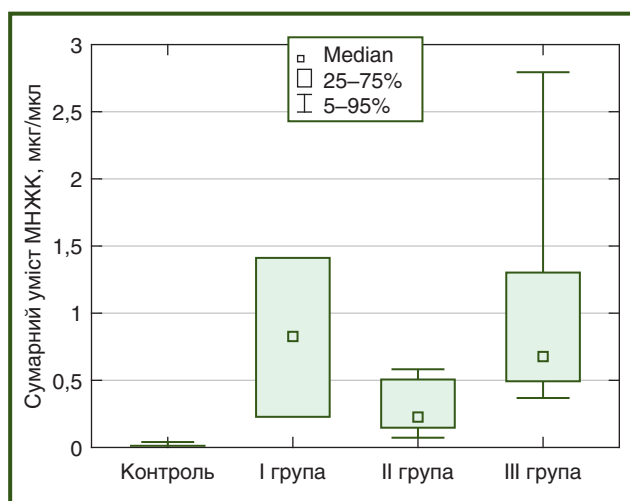


Рисунок 3 — Спектр МНЖК у гомогенаті печінки дослідних щурів

Таблиця 2 — Уміст МНЖК у гомогенаті печінки дослідних щурів, медіана значень (25–75% квантилі), мкг/мкл

| Показник | Контроль (n = 15) | I група (n = 6) | II група (n = 8) | III група (n = 7) |
|---|------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| cis-9-тетрадеценава к-та, C14:1(cis-9) | Не виявлено | 0,585 (0,001–1,168) | 0,001 (0,001–0,001) | 0,019†† (0,011–0,024) |
| cis-10-пентадеценава к-та, C15:1(cis-10) | 0,001 (0,001–0,001) | 0,005*** (0,004–0,006) | 0,008**** (0,008–0,01) | 0,017**** (0,01–0,021) |
| cis-9-гексадеценава к-та, C16:1(cis-9) | Не виявлено | Не виявлено | 0,001 (0,001–0,003) | 0,005† (0,004–0,008) |
| cis-10-гептадеценава к-та, C17:1(cis-10) | 0,001 (0,001–0,001) | 0,0065*** (0,006–0,007) | 0,022****# (0,017–0,030) | 0,034**** (0,019–0,064) |
| trans-9-октадеценава к-та, C18:1(trans-9) | Не виявлено | 0,117 (0,112–0,121) | 0,016 (0,001–0,051) | 0,260† (0,146–0,429) |
| cis-9-октадеценава к-та, C18:1(cis-9) | 0,001 (0,001–0,001) | 0,062*** (0,046–0,077) | 0,032*** (0,024–0,084) | 0,138***** (0,125–0,235) |
| cis-11-ейкозенова к-та, C20:1(cis-11) | 0,001 (0,001–0,001) | 0,048*** (0,042–0,053) | 0,149** (0,029–0,221) | 0,091*** (0,042–0,099) |

Примітки: вірогідна різниця порівняно з контролем: ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$; вірогідна різниця між I та II групою: # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$; вірогідна різниця між I та III групою: • — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$; вірогідна різниця між II та III групою: † — $p < 0,05$, †† — $p < 0,01$.

кислот та у III групі — cis-9-тетрадецевої, cis-10-пентадецевої, cis-10-гептадецевої, trans- і cis-9-октадецевої та cis-11-ейкозенової кислот, тоді як ці фракції або не визначалися, або знаходилися у слідових кількостях у контролі.

Міжгруповий аналіз показав, що у гомогенаті печінки щурів I групи концентрація cis-10-пентадецевої та cis-10-гептадецевої кислот залишалася вірогідно нижчою в 1,6 ($p = 0,017$) та 3,4 рази ($p = 0,002$) відповідно порівняно з II групою і в 3,4 ($p = 0,016$) та 5,2 ($p = 0,005$) рази відповідно порівняно з III групою. Також у I групі тварин вміст cis-9-октадецевої кислоти був вірогідно нижчим у 2,1 рази ($p = 0,009$) порівняно з III групою. Уміст cis-9-тетрадецевої, cis-9-гексадецевої, trans-9-октадецевої та cis-9-октадецевої кислот у II групі щурів вірогідно знижувався у 19 ($p = 0,003$), 5 ($p = 0,05$), 16,3 ($p = 0,011$) та 4,3 рази ($p = 0,015$) відповідно порівняно з III групою.

На сьогодні низка вчених вивчають *in vitro* процеси пошкодження гепатоцитів, викликані вільними жирними кислотами. У дослідженні Zhang et al. було встановлено, що інкубація первинної культури гепатоцитів теляти протягом 12 год з 1,2 ммоль/л cis-9-гексадецевої (пальмітолеїнової) або cis-9-октадецевої (олеїнової) кислоти призводила до зростання концентрації триацилгліцеридів, експресії білка, що зв'язує регулюючий елемент стеролу-1 (SREBP-1c), синтази жирних кислот, ацетил-КоА карбоксилази 1, аполіпропротеїну В-100 та сортиліну-1 (SORT1). Таким чином, ненасичені жирні кислоти викликали значне накопичення ліпідів у гепатоцитах [8]. Zhang et al. *in vitro* дослідили, що інкубація з 1,2 мМ сумішшю неетерифікованих жирних кислот (cis-9-октадеценава, cis-9,cis-12-октадекадієнова, гексадеканова, октадеканова та cis-9-гексадеценава кислоти) протягом 12 год призводила до значного утворення ліпідних крапель і посилення синтезу тригліцеридів у клітинах печінки

щурів BRL-3A [13]. У нашому експерименті в печінці щурів після тривалого впливу CCl_4 визначалася висока концентрація саме cis-9-октадецевої кислоти та незначна — cis-9-гексадецевої кислоти, що могло сприяти розвитку стеатозу.

Таким чином, окрема жирна кислота може по-різному впливати на метаболізм печінки. Але в літературі досить мало інформації з аналізу *in vivo* вмісту ВЖК у печінці щурів після її токсичного ураження. Тому визначений у нашому дослідженні спектр МНЖК у печінці може слугувати додатковим діагностичним маркером для верифікації розвитку окиснювального стресу, стеатозу та фіброзу при різних гепатотоксичних пошкодженнях.

Нами було досліджено стан мікробіоценозу товстої кишки у щурів з CCl_4 -індукованим ураженням печінки. Виявлено дисбіоз кишечника у I групі тварин: зменшення колонієутворюючих одиниць *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli* та збільшення *Candida* spp., гемолітичної *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* та умовно-патогенних ентеробактерій *Proteus* spp., тоді як у III групі щурів спостерігалось відновлення кількісного складу *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *E. coli* з нормальною ферментативною активністю, грибів роду *Candida* spp. і вже не виділялися *Staphylococcus aureus* та *Proteus* spp. Саме тому з метою виявлення можливого ефекту на вміст МНЖК у печінці щурів з токсичним ураженням нами був застосований метабіотик.

Корекція метадоксином дозволила отримати кращі результати вмісту МНЖК у печінці порівняно з метабіотиком. Тому для збільшення ефективності метабіотики його, можливо, краще застосовувати в комбінованій терапії з іншими препаратами (наприклад, з метадоксином) з подовженим періодом введення, що планується зробити в подальших наших дослідженнях.

Висновки

1. У результаті експериментального дослідження на щурах виявлено, що при тетрахлорметан-індукованому ураженні печінки розвивається великокраплиний стеатоз з множинними фіброзними септами між печінковими частками. Корекція метадоксином та метабіотиком зменшила прояви білково-жирової дистрофії в гепатоцитах.

2. У всіх дослідних групах тварин уміст мононенасичених жирних кислот підвищується переважно за рахунок значних концентрацій *cis*-10-пентадеценної, *cis*-10-гептадеценної, *trans*- і *cis*-9-октадеценної та *cis*-11-ейкозенової кислот, що може сприяти розвитку стеатозу печінки. Уміст МНЖК більше знижувався під впливом метадоксину, ніж метабіотика.

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

Інформація про фінансування. Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити клініко-біохімічні та структурні особливості формування стеатозу і фіброзу у пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки», номер держреєстрації 0118U001834.

Внесок авторів у роботу над статтею. Діденко В.І. — концепція і дизайн дослідження; Карачинова В.А. — проведення біохімічних досліджень та їх аналіз, написання тексту та оформлення статті; Кленіна І.А. — аналіз літературних джерел, редагування статті; Гайдар Ю.А. — проведення морфологічних досліджень; Ошмянська Н.Ю. — аналіз морфологічних досліджень; Грабовська О.І. — проведення експерименту, статистична обробка матеріалу; Галінський О.О. — розробка методики та відтворення в експерименті хронічного тетрахлоретан-індукованого ураження печінки щурів та проведення корекції; Вішнарєвська Н.С. — проведення мікробіологічних досліджень та їх аналіз.

Список літератури

1. *Breviscapine ameliorates CCl₄-induced liver injury in mice through inhibiting inflammatory apoptotic response and ROS generation* / Y. Liu et al. *Int J Mol Med*. 2018. № 42(2). P. 755-768. doi: 10.3892/ijmm.2018.3651.
2. *Glutamine inhibits CCl₄ induced liver fibrosis in mice and TGF-β1 mediated epithelial-mesenchymal transition in mouse hepatocytes* / N. Shrestha et al. *Food Chem Toxicol*. 2016. (93). P. 129-37. doi: 10.1016/j.fct.2016.04.024.
3. *Effect of Platelet-Rich Plasma on CCl₄-Induced Chronic Liver Injury in Male Rats* / Z. Hesami et al. *Int J Hepatol*. 2014. 2014. 932930. doi: 10.1155/2014/932930.
4. *Jung Y.K., Yim H.J. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations*. *Korean J Intern Med*. 2017. № 32(2). P. 213-228. doi: 10.3904/kjim.2016.268.
5. *Tanaka M., Miyajima A. Liver regeneration and fibrosis after inflammation*. *Inflamm Regen*. 2016. 36. 19. doi: 10.1186/s41232-016-0025-2.
6. *Parola M., Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues*. *Mol Aspects Med*. 2019. (65). P. 37-55. doi: 10.1016/j.mam.2018.09.002.
7. *Identification of key metabolic changes during liver fibrosis progression in rats using a urine and serum metabolomics approach* / H. Chang et al. *Sci Rep*. 2017. № 7(1). 11433. doi: 10.1038/s41598-017-11759-z.
8. *Lipid Accumulation and Injury in Primary Calf Hepatocytes Challenged With Different Long-Chain Fatty Acids* / B. Zhang et al. *Front Vet Sci*. 2020. 7. 547047. doi: 10.3389/fvets.2020.547047.
9. *A unifying mathematical model of lipid droplet metabolism reveals key molecular players in the development of hepatic steatosis* / C. Wallstab et al. *FEBS J*. 2017. № 284(19). P. 3245-3261. doi: 10.1111/febs.14189.
10. *Dietary α-linolenic acid-rich flaxseed oil prevents against alcoholic hepatic steatosis via ameliorating lipid homeostasis at adipose tissue-liver axis in mice* / M. Wang et al. *Sci Rep*. 2016. № 6. P. 26826. doi:10.1038/srep26826.
11. *You M., Arteel G.E. Effect of ethanol on lipid metabolism*. *J Hepatol*. 2019. № 70(2). P. 237-248. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.037.
12. *Fatty acids promote fatty liver disease via the dysregulation of 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase/hydrogen sulfide pathway* / M. Li et al. *Gut*. 2018. № 67(12). P. 2169-2180. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313778.
13. *NEFA-Sensitive Orai1 Expression in Regulation of De Novo Lipogenesis* / B. Zhang et al. *Cell Physiol Biochem*. 2018. № 47(3). 1310-1317. doi: 10.1159/000490226.
14. *Mazraati P., Minaiyan M. Hepatoprotective Effect of Metadoxine on Acetaminophen-induced Liver Toxicity in Mice*. *Adv Biomed Res*. 2018. 7. 67. doi: 10.4103/abr.abr_142_17.
15. *Hong M., Han D.H., Hong J., Kim D.J., Suk K.T. Are Probiotics Effective in Targeting Alcoholic Liver Diseases? Probiotics Antimicrob Proteins*. 2019. № 11(2). P. 335-347. doi: 10.1007/s12602-018-9419-6.
16. *Сапожников А.Г., Доросевич А.Е. Гистологическая и микроскопическая техника*. Смоленск: САУ, 2000. 476 с.
17. *Степанов Ю.М., Діденко В.И., Кленіна І.А., Карачинова В.А., Ошмянская Н.Ю. Спектр жирных кислот сыворотки крови пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени в зависимости от этиологии и морфологических особенностей*. *Гастроентерология*. 2018. № 52(3). С. 127-134. doi: 10.22141/2308-2097.52.3.2018.141841.
18. *Ichihara K., Fukubayashi Y. Preparation of fatty acid methyl esters for gas-liquid chromatography*. *J Lipid Res*. 2010. № 51(3). P. 635-640. doi: 10.1194/jlr.D001065.
19. *Алкогольне ураження печінки: морфологічні та біохімічні особливості (експериментальне дослідження)* / Ю.М. Степанов та ін. *Гастроентерология*. 2015. № 3(57). С. 66-72.
20. *Hepatic stellate cells — from past till present: morphology, human markers, human cell lines, behavior in normal and liver pathology* / R.T. Sufletel et al. *Rom J Morphol Embryol*. 2020. № 61(3). P. 615-642. doi: 10.47162/RJME.61.3.01.
21. *Dash S., Aydin Y., Moroz K. Chaperone-Mediated Autophagy in the Liver: Good or Bad?* *Cells*. 2019. № 8(11). 1308.
22. *Dangi A., Huang C., Tandon A., Stolz D., Wu T., Gandhi C.R. Endotoxin-stimulated Rat Hepatic Stellate Cells Induce Autophagy in Hepatocytes as a Survival Mechanism*. *J Cell Physiol*. 2016. № 231(1). P. 94-105. doi: 10.1002/jcp.25055.

Отримано/Received 21.03.2022

Рецензовано/Revised 03.04.2022

Прийнято до друку/Accepted 12.04.2022 ■

Information about authors

V.I. Didenko, PhD, Director for Research of the SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: vladdidenko23@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8953-396X>.
V.A. Karachynova, PhD, Senior Researcher of the Research Sector of the SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: viktoriam7@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2402-8991>.

I.A. Klenina, PhD, Head of the Research sector of the SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5878-179X>.

Yu.A. Gaidar, MD, PhD, Head of the Pathomorphology Laboratory of the SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: yuriigaidar14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8284-0908>.

N.Yu. Oshmianska, PhD, Senior Researcher of the Pathomorphology Laboratory of the SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: betinafei@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8027-5693>.

O.I. Hrabovska, Researcher of the Research Sector of the SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: elnikolenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6688-6623>.

O.O. Halinskyi, Researcher of the Research Sector of the SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: alexejgalinskij@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6754-0023>.

N.S. Vishnarevska, Bacteriologist of the Research sector of the SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: natalia12345239@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3300-6930>.

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

Financial support. The work is performed in accordance with the research plan of the SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine" within the framework of the research work "To study the clinical, biochemical and structural features of the formation of steatosis and fibrosis in patients with chronic diffuse liver disease", state registration No. 0118U001834.

Contribution of authors. V.I. Didenko — concept and design of the study; V.A. Karachynova — conducting biochemical tests and their analysis, writing the text and registration of the article; I.A. Klenina — analysis of sources, editing of article; Yu.A. Gaidar — conducting morphological tests; N.Yu. Oshmianska — analysis of morphological tests; O.I. Hrabovska — conducting an experiment, statistical processing of material; O.O. Halinskyi — development of design of experimental research, reproduction of chronic carbon tetrachloride-induced liver damage of laboratory rats in experiment; N.S. Vishnarevska — conducting microbiological tests and their analysis.

V.I. Didenko, V.A. Karachynova, I.A. Klenina, Yu.A. Gaidar, N.Yu. Oshmianska,
O.I. Hrabovska, O.O. Halinskyi, N.S. Vishnarevska
SI "Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Influence of hepatotropic and metabiotic correction on the spectrum of free fatty acids in experimental toxic liver damage

Abstract. Background. Today most of the scientists are studying the processes of hepatocyte damage under the influence of free fatty acids (FFA) in vitro conditions. Therefore, in vivo studies of the spectrum of FFA in liver pathologies of different genesis, including toxic ones, are of considerable interest. **Materials and methods.** Toxic liver damage was simulated by subcutaneous injection of CCl_4 solution in olive oil into rats. The following groups were formed: control (healthy; $n = 15$); I — CCl_4 -induced liver damage without drug correction ($n = 6$); II — CCl_4 -induced liver damage + methadoxin (Liveria IC; $n = 8$); III — CCl_4 -induced liver damage + metabiotic (Hilac forte) ($n = 7$). For morphological assessment of steatosis and fibrosis we used three-color qualitative staining of liver samples by Mallory-Slinchenko. Quantitative content of monounsaturated fatty acids (MUFA) in liver homogenate was determined by gas chromatography. **Results.** Evaluation of hepatobioptates in group I rats revealed tissue disorganization with macrovesicular steatosis in the cytoplasm of hepatocytes, the

formation of interparticle multiple fibrous septa and inflammatory cell infiltration. The use of methadoxin (group II) and metabiotic (group III) improved the morphological picture of the liver, which was damaged by CCl_4 . Total MUFA content increased significantly in 118 ($p < 0.001$), 34 ($p < 0.001$) and 99 times ($p < 0.001$), respectively, for groups I–III animals relative to control, but in group II — tended to decrease in 3.5 ($p = 0.430$) and 2.9 times ($p = 0.064$), compared to groups I and III, respectively. **Conclusions.** It was found that correction with methadoxin and metabiotic reduced the manifestations of protein-fatty dystrophy in hepatocytes. In all animal research groups, the content of PUFA increased mainly due to significant concentrations of cis-10-pentadecenoic, cis-10-heptadecenoic, trans- and cis-9-octadecenoic and cis-11-eicosenoic acids. MUFA content decreased more under the influence of methadoxin than metabiotic.

Keywords: carbon tetrachloride; hepatobioptates; monounsaturated free fatty acids; rats

Дорофеев А.Е.¹, Ткач С.М.², Дядик О.О.¹, Приходько В.М.¹

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Особливості слизового бар'єра при функціональних захворюваннях кишечника та неспецифічному виразковому коліті

Резюме. Актуальність. Слизовий бар'єр кишечника може змінюватися через вплив екзогенних та ендогенних факторів. Зміни його фізичних та хімічних характеристик спостерігаються як при шлунково-кишкових захворюваннях, таких як синдром подразненого кишечника, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, так і при інших патологіях — цукровому діабеті, харчовій алергії, ревматоїдному артриті тощо. Також на проникність стінки кишечника впливають тісні контакти, які послаблюються через порушення дієти, психоемоційні чинники та хімічні агенти. **Метою** роботи була оцінка змін слизового бар'єра у пацієнтів з функціональними та запальними захворюваннями кишечника. **Матеріали та методи.** Було досліджено 270 пацієнтів з різними підтипами синдрому подразненого кишечника та 218 з неспецифічним виразковим колітом. Усім пацієнтам була проведена колоноскопія з подальшою морфологічною оцінкою біоптатів та проведенням імуногістохімічних досліджень з використанням маркерів клаудину-1 та -7, муцинів 1, 2, 3, 4, 5АС, треоїлових факторів 1–3. **Результати.** У пацієнтів з функціональним ураженням кишечника спостерігалось зниження кількості клаудинів — білків цільних контактів. Клаудин-1 знижувався у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника, асоційованим з діареєю, у той час як клаудин-7 — у пацієнтів із синдромом подразненого кишечника зі змішаною формою. При неспецифічному виразковому коліті спостерігалось зниження рівня експресії як секреторних, так і мембранозв'язуючих муцинів і при цьому збільшення виділення треоїлових факторів, що вказує на порушення регуляції та зниження протективних властивостей слизу. **Висновки.** При функціональних та запальних захворюваннях кишечника порушення захисної функції слизової оболонки має різний патогенез, що може визначати різні підходи до лікування пацієнтів з такими патологіями.

Ключові слова: слизовий бар'єр кишечника; функціональні захворювання кишечника; синдром подразненого кишечника; неспецифічний виразковий коліт

Вступ

Захисна функція слизового бар'єра кишечника (СБК) визначається балансом клітинного і гуморального імунітету, оптимальним співвідношенням облігатної та факультативної флори, кількістю та властивостями слизу товстого кишечника, станом та структурою його епітелію та міжклітинних контактів. Слизовий бар'єр кишечника відіграє важливу роль у розвитку не лише патології шлунково-кишкового тракту, але й інших органів і систем. Експериментальні та клінічні

дослідження продемонстрували, що СБК може моделюватися цілою низкою факторів: дієта, стрес, бактеріальні агенти, лікувальні засоби. Відмічається зв'язок підвищеної проникності слизової оболонки кишечника з хворобами різних органів і систем: функціональні і запальні захворювання кишечника (ЗЗК), целиакія, харчові алергії, цукровий діабет, ревматоїдний артрит, шизофренія, розсіяний склероз, уролітіаз тощо. Це свідчить про значимість СБК для підтримки здоров'я людини [1–3].

Модифікація проникності СБК з формуванням вісцеральної гіперчутливості і мікрозапалення слизової оболонки кишечника є одним з основних патогенетичних механізмів розвитку функціональної патології, зокрема синдрому подразненого кишечника (СПК). При СПК через порушення сприйняття інтенсивності імпульсу і зміни порогу больової чутливості розвиваються патологічні реакції через вісь мозок — кишечник — мозок, що призводить до психосоматичних розладів і зміни поведінкових реакцій [4].

Найбільш значні зміни СБК виявлені у пацієнтів з постінфекційним СПК, що підтверджує важливу роль порушення мікробіому в розвитку підвищеної проникності СБК. Виявлений корелятивний зв'язок між підвищеною проникністю СБК і симптомами тривоги і депресії у цих пацієнтів [4, 5].

Продукція, якісний та кількісний склад слизу кишечника у пацієнтів із СПК змінюється менш значно, ніж у хворих із запальними захворюваннями кишечника, у той же час при СПК важлива роль у зміні проникності слизового бар'єра кишечника відводиться порушенням щільних контактів. Структурна стабільність щільних контактів може бути скомпрометована як ендогенними (прозапальні цитокіни, серинові протеази тучних клітин), так і екзогенними факторами (стрес, серинові протеази та хемотактичні пептиди бактерій, гліадин, алкоголь, дієта з високим вмістом жирів) [6–8].

Метою нашої роботи була оцінка зміни слизового бар'єра у пацієнтів з функціональними та запальними захворюваннями кишечника.

Матеріали та методи

Під нашим наглядом знаходилось 270 пацієнтів з різними підтипами СПК і 218 пацієнтів, у яких був діагностований неспецифічний виразковий коліт (НВК). Усім пацієнтам проводилась колоноскопія з біопсією. При морфологічній оцінці, окрім загальноприйнятих методів забарвлення (гематоксилін-еозин, PAS-реакція), проводили імуногістохімічне дослідження біоптатів кишечника з використанням маркера клаудину-1 та -7, муцинів 1, 2, 3, 4, 5AC, треоїлових факторів (TFF1–3).

Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження клаудинів, муцинів та треоїлових факторів виконували на парафінових зрізах. Біоптати були фіксовані в 10% формаліні (рН 7,2–7,4) з подальшим вкладенням у гасові блоки. Секції гасової тканини (4 μm) були депарафінізовані та повторно гідратовані. Пошук антигена, який використовується для виявлення моноклональних антитіл, проводили в 10 мм кислоти (рН 6,0) при 95 °C протягом 20 хв. Після цього секції промивали в 0,15 М

NaCl і 0,1 М буфера Tris/HCl (рН 7,4), що містить 0,05% Твін-20. Неспецифічне зв'язування блокували блоком білка (Дако) протягом 30 хв. Секції інкубували з антитілом VC2, розбавляючи в розчиннику антитіл протягом 1 години, і потім інкубували з кон'югатом з широким спектром Poly HRP («USBiological», США) протягом 30 хв при 37 °C, а після цього з 3,3-діамінобензидином протягом 30 хвилин. Секції контрастували з гематоксиліном протягом 30 секунд, для отримання синього кольору ефект 37 ммоль клону. Оцінка антигена порівнювалася з негативним контролем.

Демаскування антигенів проводили в цитратному буфері (рН = 6,0) при кип'ятінні на водяній бані протягом 1 години. Як первинні антитіла використовували мишачі моноклональні антитіла («USBiological», США), а також систему візуалізації KP-500 («Diagnostic Biosystems», США). При перегляді препаратів на світлооптичному рівні антигенпозитивні клітини ідентифікували за їх коричневим забарвленням. Іntenсивність ІГХ-забарвлення з клаудинами, муцинами та TFF оцінювалася напівкількісно за методикою G.M. Sheehan, 2007 [9] (табл. 1).

Результати та обговорення

У пацієнтів з СПК, при порівнянні зі здоровими, характерними змінами було зниження експресії білків щільних контактів (клаудинів) в біоптатах слизової оболонки різних відділів товстої кишки (рис. 2). При цьому порівняльний аналіз профілю експресії білків щільних контактів між підтипами захворювання виявив вірогідне зниження експресії клаудину-1 у пацієнтів з СПК, асоційованим з діареєю (СПК-Д), яке не спостерігалось при інших підтипах СПК ((2,0 ± 0,17) бала при нормі (2,81 ± 0,11) бала) [10, 11]. У той же час, за нашими даними, відмічається зменшення експресії клаудину-7 не тільки у пацієнтів з СПК-Д, але й у пацієнтів зі змішаною формою СПК (СПК-М) (рис. 1, 2) ((1,91 ± 0,17) бала та (2,23 ± 0,21) бала відповідно, при нормі (2,89 ± 0,10) бала).

Важливо відмітити, що вищезазначені порушення корелюють не тільки з вираженістю симптоматики, але і з фактом активації тучних клітин у власній пластинці слизової оболонки кишечника, які є ефекторною ланкою імунної відповіді. Активація тучних клітин призводить до їх дегрануляції з вивільненням різних біологічно активних речовин, які включають серинові протеази (триптаза, хімаза), гістамін і серотонін. Дані фактори шляхом зв'язку зі специфічними рецепторами нервових терміналей ноцицептивних аферентних нейронів призводять до сенсibiliзації з формуванням феномену вісцеральної гіперчутливості [12, 13].

Таблиця 1 — Напівкількісна оцінка ІГХ

| Іntenсивність ІГХ-забарвлення | Іntenсивність ІГХ-забарвлення в епітелії | Кількість ІГХ-позитивних клітин | Оцінка в балах |
|-------------------------------|--|---------------------------------|----------------|
| Низька | 1/+1 | Менше ніж 25 % | 1 |
| Помірна | 2/+2 | 25–50 % | 2 |
| Виразена | 3/+3 | Більше ніж 51 % | 3 |

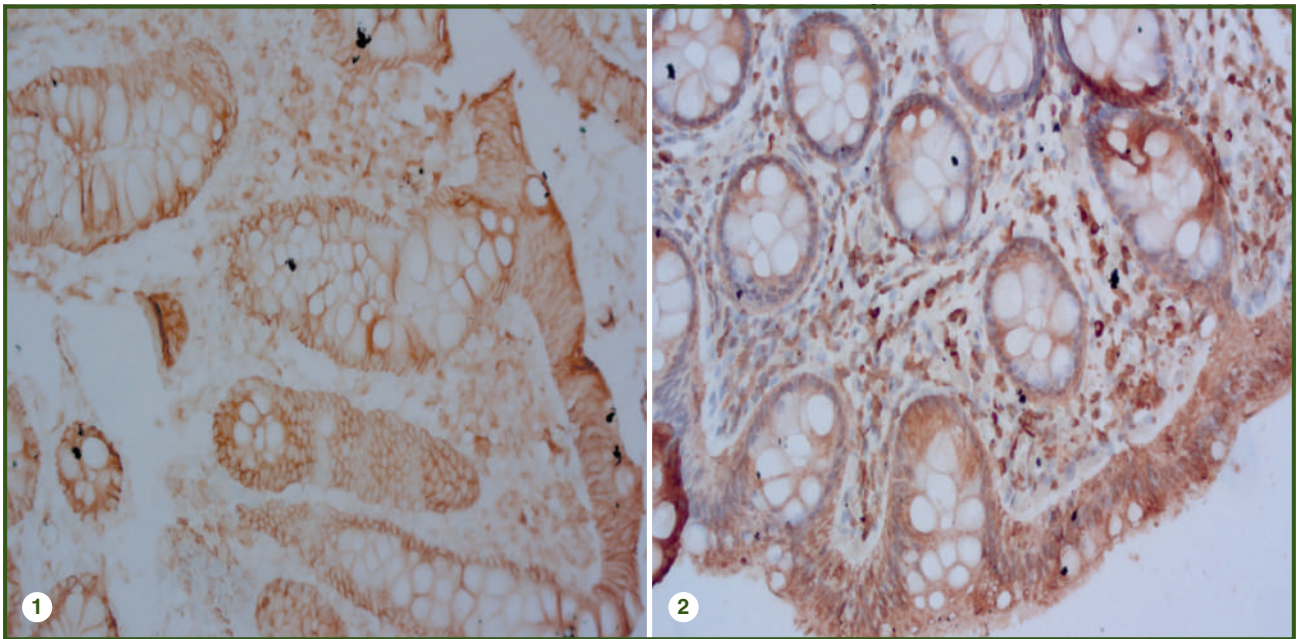


Рисунок 1 — ІГХ-забарвлення клаудином-7, слизова оболонка товстого кишечника: 1) пацієнт із СПК із запором; 2) пацієнт із СПК-М (bar = 200 μm)

У хворих із запальними захворюваннями кишечника — НВК та хворобою Крона розвивається ціла низка позакишкових проявів — уражень органів і систем, пов'язаних з підвищеним антигенним навантаженням і зміненою системною імунною відповіддю, порушенням проникності слизового бар'єра кишечника. При ЗЗК важливу роль у стабільності СБК відіграють рівень експресії і ступінь глікозилювання муцинів, які харак-

теризують спроможність протективної функції слизового бар'єра кишечника. Епітеліальні муцини — це велика група секреторних, а також трансмембранних глікопротеїнів, що багаті на серин, треонін і пролін, пов'язаних великим числом олігосахаридних ланцюгів. Виділяють 2 класи муцинів: секреторні (MUC2, MUC5AC, MUC5B, MUC6) і трансмембранні (MUC1, MUC4, MUC13, MUC16, MUC17), до того ж при ЗЗК, особливо при НВК, більшою мірою страждає продукція секреторних муцинів [14]. Муцини активно експресуються епітелієм кишечника, у якому формують високомолекулярний в'язко-еластичний шар, який є протективним бар'єром між поверхнею слизової оболонки і порожнинним умістом шлунково-кишкового тракту, що є поживним середовищем для життєдіяльності коменсальних бактерій. В умовах розвитку запального процесу при ЗЗК муцини зазнають характерних змін: сульфатування знижується, а сіалування збільшується, що відображає зниження резистентності муцину до бактеріального руйнування і сприяє підвищенню проникності СБК [14, 15].

Згідно із сучасними уявленнями, у тонкому кишечнику, сліпій кишці і проксимальних та дистальних відділах товстого кишечника переважно експресуються MUC2, MUC4, MUC3 і MUC17, при цьому в незмінній слизовій оболонці шлунково-кишкового

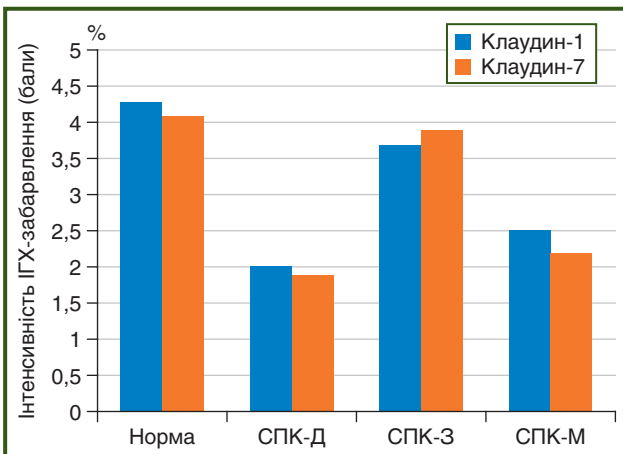


Рисунок 2 — Інтенсивність ІГХ-забарвлення клаудином-1 та -7 при різних формах СПК

Таблиця 2 — Інтенсивність ІГХ-забарвлення MUC2–4 та TFF3 у хворих з НВК з різною активністю (бали)

| Ступінь активності НВК (за шкалою Мейо) | MUC2 N = 218 | MUC3 N = 218 | MUC4 N = 218 | TFF3 N = 218 |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| I (N = 91) | 2,02 ± 0,10 | 1,71 ± 0,21 | 2,55 ± 0,17 | 3,15 ± 0,11 |
| II (N = 79) | 1,74 ± 0,32 | 1,62 ± 0,19 | 2,15 ± 0,12 | 2,62 ± 0,16 |
| III (N = 48) | 1,32 ± 0,07* | 1,02 ± 0,15* | 1,90 ± 0,18 | 2,91 ± 0,12 |

Примітка. * — Вірогідні відмінності при $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами з мінімальною активністю.

тракту їх локалізація співпадає з розподіленням треоїлових пептидів. Треоїлові фактори (TFF1–3) разом з муцинами відіграють важливу роль у формуванні гастроінтестинального бар'єра і СБК. Вони виконують протективну і регенераторну функції. TFF синтезуються і секретуються муцинпродукуючими клітинами і тісно пов'язані з муцинами. Проте молекулярні механізми взаємодії муцинів і треоїлових пептидів, а також різноманіття їх властивостей ще недостатньо добре вивчені. Вважається, що на відміну від TFF1 і TFF2 тільки TFF3 експресується колоноцитами. Усі три треоїлові фактори забезпечують процеси міграції клітин, беруть участь у полімеризації муцинів, що сприяє підвищенню захисної функції епітелію [15]. Зміни СБК при ЗКК характеризуються змінами експресії муцинів і треоїлових пептидів та призводять до зниження його захисних властивостей, що стимулює клітини імунної системи і сприяє підтриманню запалення в товстому кишечнику при НВК [14, 15].

За нашими даними, рівень експресії секреторного (MUC2) і мембранопов'язаних (MUC3, MUC4) муцинів у всіх пацієнтів з НВК був низьким (табл. 2). При цьому найбільш вираженим було зниження MUC2 і MUC3, яке проявлялось негомогенністю забарвлення вакуоль келихоподібних клітин аж до його повної відсутності, що свідчить про значне зниження секреторної активності клітин слизової оболонки товстого кишечника (СОТК), зниження її протективної функції при НВК.

При НВК з мінімальною активністю за шкалою Мейо відмічалось інтенсивне забарвлення муцинів у цитоплазмі навколо вакуоль і помірне — у базальних відділах клітин епітелію (за методикою G.M. Sheehan,

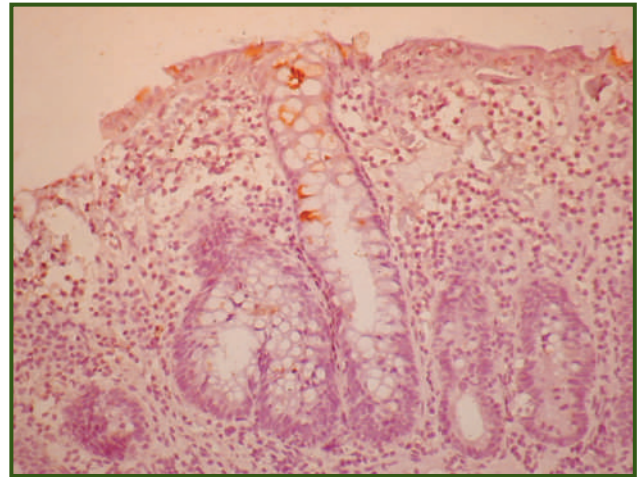


Рисунок 3 — Забарвлення MUC2, слизова оболонка товстого кишечника пацієнта з НВК (bar = 200 μm)

2007) [9] порівняно з хворими із II та III ступенем активності. Це може відобразити високу інтенсивність метаболічних процесів в епітеліальних клітинах кишечника у пацієнтів з мінімальною активністю НВК за шкалою Мейо. У той же час низька експресія MUC2 і MUC3 у поверхневому епітелії, яка виявлена у більшості досліджених пацієнтів з I–III ступенем активності НВК, може характеризувати неефективність репаративних процесів слизової оболонки при загостренні захворювання (рис. 3). Загальна експресія MUC2 і MUC3 була помірною в келихоподібних клітинах і у вакуолях у пацієнтів з хворобою Крона.

Більше ніж у половини хворих з НВК відмічалось забарвлення клітин строми від слабкої до високої експресії як MUC2, так і MUC3 (за методикою

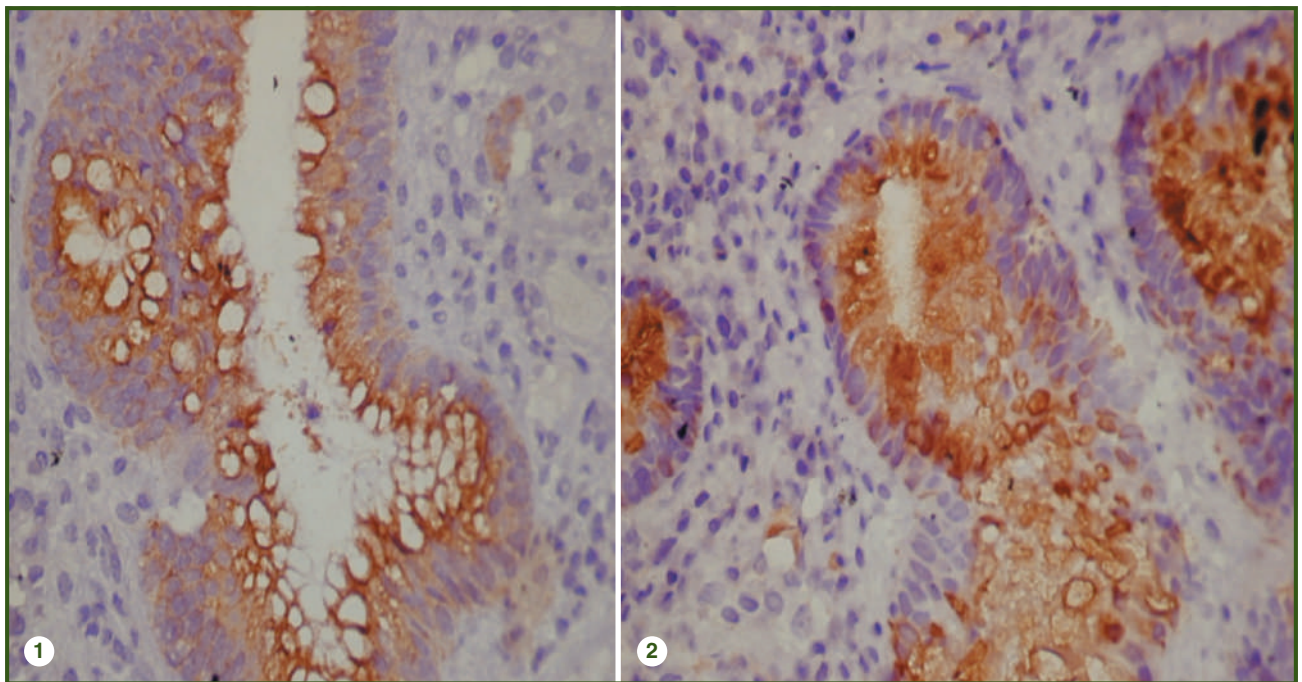


Рисунок 4 — 1) Забарвлення MUC-2 СОТК, пацієнт з НВК, відсутність MUC2 у вакуолях келихоподібних клітин, інтенсивне забарвлення цитоплазми (bar = 200 μm); 2) забарвлення TFF3 СОТК, пацієнт з НВК, експресія TFF3 у келихоподібних клітинах (bar = 200 μm)

G.M. Sheehan, 2007) [9], що свідчить про активність мітозу і процесів диференціювання епітеліальних клітин стріми в келихоподібні ентероцити. Ці зміни можуть бути індукованими високою інтенсивністю запального процесу в товстому кишечнику і мати компенсаторний характер. Експресія секреторних муцинів пов'язана з прозапальними цитокінами: TNF- α , INF- γ , IL-6 [13]. Тому її відсутність у вакуолях келихоподібних клітин і поява у стрімі свідчить також про локалізацію запального процесу у власній пластинці СОТК, що є характерним для НВК. У той же час хронічне запалення, яке викликане бактеріальними інфекціями (ентеропатогенна та гемолізуюча *E.coli*, *Salmonella enteritidis*, *Clostridium difficile* тощо), асоціюється з підвищеною експресією секреторних муцинів у поверхневих відділах, обмежуючи проникнення мікроорганізмів углиб слизової оболонки кишечника [8].

Надмірна активація трансмембранних муцинів призводить до стимуляції ядерного фактора транскрипції (NF- κ B) та канонічного інгібітора ядерного фактора — κ B кінази- β (ІКК β), які асоціюються з неоплазією, індукованою хронічним запаленням, що може пояснити високу частоту малігнізації при тривалому перебігу НВК [16].

Експресія TFF3 у слизовій оболонці товстого кишечника у хворих з НВК була високою на відміну від секреторних муцинів (за методикою G.M. Sheehan, 2007) [9], що свідчить про порушення регуляторного впливу трефойлових пептидів на експресію та протективні властивості муцинів.

При НВК локалізація TFF3 характеризувалась нерівномірністю: більшою мірою експресія спостерігалась в базальних відділах клітин крипт, помірна — у вакуолях келихоподібних клітин (рис. 4). У деяких випадках спостерігалась виражена поверхнева локалізація TFF3 у поєднанні з відсутністю чи низькою експресією MUC2 і MUC3, що, ймовірно, відображає виснаження секреторної функції келихоподібних клітин при збереженні стимулюючого впливу TFF3 на муциноутворення у відповідь на запалення.

Отже, для хворих з НВК характерно зниження захисних функцій слизового бар'єра за рахунок зменшення як розрідженого (MUC2 і MUC3), так і щільного шару муцинів, сформованого більшою мірою мембрановбудованими муцинами (MUC3 і MUC4). Спостерігається порушення взаємодії муцинів та трефойлового фактора, що знижує протективні властивості муцинів та регенераторний потенціал СОТК у хворих з НВК. Це призводить до зменшення товщини та в'язкості мукозного шару СОТК, зниження колонізаційної резистентності внаслідок відсутності поживного субстрату для життєдіяльності облигатної флори. Зменшення товщини слизового шару сприяє зниженню як гуморального (IgA), так і клітинного компонентів захисного бар'єра, локалізованого в мукозному гелі, підвищенню проникності кишкового бар'єра для різноманітних токсинів, мікроорганізмів, бактеріальних полісахаридів, які індукують і підтримують імунну запальну відповідь у кишечнику.

Висновки

Таким чином, при функціональних та запальних захворюваннях кишечника порушення захисної функції слизової оболонки має різний патогенез, що може означати різні підходи до лікування пацієнтів з такими патологіями.

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

Внесок авторів у роботу над статтею. *Дорофєєв А.Е.* — концепція дослідження, збирання та обробка матеріалу, аналіз результатів, написання тексту, редагування статті; *Дядик О.О.* — концепція дослідження, збирання та обробка матеріалу, написання тексту; *Ткач С.М.* — аналіз результатів, написання тексту; *Приходько В.М.* — збирання та обробка матеріалу.

Список літератури

1. *Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis / M. Bashashati et al. Neurogastroenterol Motil. 2018 Jan. № 30(1). doi: 10.1111/nmo.13192. Epub 2017 Aug 29. PMID: 28851005.*
2. *Pharmacological, Pharmacokinetic, and Pharmacogenomic Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders / M. Camilleri et al. Gastroenterology. 2016. № 150. P. 1319-1331.*
3. *Leech B., Schloss J., Steel A. Treatment Interventions for the Management of Intestinal Permeability: A Cross-Sectional Survey of Complementary and Integrative Medicine Practitioners. J Altern Complement Med. 2019 Jun. № 25(6). P. 623-636. doi: 10.1089/acm.2018.0374. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31038350.*
4. *Farré R., Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders. Handb Exp Pharmacol. 2017. № 239. P. 193-217. doi: 10.1007/164_2016_107. PMID: 27995392.*
5. *Zihni C., Mills C., Matter K., Balda M. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. Nature reviews. Molecular Cell Biology. 2016. № 17(9). P. 564-580.*
6. *High-fat Diet Accelerates Intestinal Tumorigenesis Through Disrupting Intestinal Cell Membrane Integrity / M.Y. Park et al. Journal of Cancer Prevention. 2016. № 21(2). P. 95-103.*
7. *Simrén M., Tack J. New treatments and therapeutic targets for IBS and other functional bowel disorders. Nature reviews. Gastroenterology & Hepatology. 2018. № 15(10). P. 589-605. doi: 10.1038/s41575-018-0034-5. PMID: 29930260.*
8. *Enck P., Mazurak N. Dysbiosis in Functional Bowel Disorders. Annals of Nutrition & Metabolism. 2018. № 72(4). P. 296-306. doi: 10.1159/000488773.*
9. *Sheehan G.M., Kallakury B.V., Sheehan C.E. Loss of claudin-1 and -7 and expression of claudin-3 and -4 correlate with prognostic variables in prostatic adenocarcinomas. Human Pathology. 2007. № 38(4). P. 564-569. doi: 10.1016/j.humpath.2006.11.007.*
10. *Tsukita S., Tanaka H., Tamura A. The Claudins: From Tight Junctions to Biological Systems. Trends in Biochemical Sciences. 2019. № 44(2). P. 141-152. doi: 10.1016/j.tibs.2018.09.008.*
11. *Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. Animal Science Journal = Nihon Chikusan Gakkaiho. 2020. № 91(1). P. e13357. doi: 10.1111/asj.13357.*
12. *Citi S. The mechanobiology of tight junctions. Biophysical Reviews. 2019. № 11(5). P. 783-793. doi: 10.1007/s12551-019-00582-7.*

13. Mast cells are increased in the small intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis / A. Robles et al. *Neurogastroenterology and Motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2019. № 31(12). P. e13718. doi: 10.1111/nmo.13718.

14. The Relationship between Mucins and Ulcerative Colitis: A Systematic Review / E. Bankole et al. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Apr 30. № 10(9). 1935. doi: 10.3390/jcm10091935.

15. Stool and urine trefoil factor 3 levels: associations with symptoms, intestinal permeability, and microbial diversity in irritable bowel

syndrome / M. Heitkemper et al. *Beneficial Microbes*. 2018. № 9(3). P. 345–355.

16. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand, osteoprotegerin, and risk of death following a breast cancer diagnosis: results from the EPIC cohort / D. Sarink et al. *BMC Cancer*. 2018. № 18(1). P. 1010. doi: 10.1186/s12885-018-4887-3.

Отримано/Received 16.03.2022

Рецензовано/Revised 30.03.2022

Прийнято до друку/Accepted 10.04.2022 ■

Information about authors

Andriy Dorofeyev, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Internal Diseases and Geriatric, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: dorofeyevand@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2631-8733>

Serhii Tkach, Ukrainian Research and Practice Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1772-9562>

Olena Dyadyk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathologic and Topographic Anatomy, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: alena0566@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

Veronika Prikhodko, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2021-5650>

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

Contribution of authors. Dorofeyev A.E. — concept and design of the study, collection and processing of material; analysis of results; writing the text, registration of the article; Dyadyk O.O. — concept and design of the study, collection and processing of material; analysis of results; writing the text; Tkach S.M. — analysis of results; writing the text; Prikhodko V.M. — collection and processing of material.

A.E. Dorofeyev¹, S.M. Tkach², O.O. Dyadyk¹, V.M. Prikhodko¹

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Features of the mucous barrier in functional bowel diseases and ulcerative colitis

Abstract. Background. The intestinal mucosal barrier may change under the influence of exogenous and endogenous factors. Changes in its physical and chemical characteristics are observed in patients with gastrointestinal diseases, such as irritable bowel syndrome, ulcerative colitis, Crohn's disease, and with other pathologies, such as diabetes mellitus, food allergies, rheumatoid arthritis, etc. Also, the permeability of the intestinal wall was influenced by tight junctions, which are weakened due to eating disorders, psycho-emotional factors, and chemical agents. The purpose of the study was evaluating of changes in the mucosal barrier in patients with functional and inflammatory bowel diseases. **Materials and methods.** 270 patients with different subtypes of irritable bowel syndrome and 218 patients with ulcerative colitis were examined. Colonoscopy followed by a morphological assessment of biopsy specimens and immunohistochemical studies using markers of claudin 1 and 7, mucins 1, 2, 3, 4,

5AC, and trefoil factors 1–3 was performed in all patients. **Results.** A decrease in the level of tight junction proteins called claudins was observed in patients with functional bowel disease. Patients with irritable bowel syndrome associated with diarrhea had a lower level of claudin-1 only, while patients with mixed form had also a lower level of claudin-7. A decrease in the level of both secretory and membrane-bound mucins and an increase in the level of the trefoil factors were observed at the same time among the patients with ulcerative colitis which may indicate a dysregulation and a violation of the protective function of mucus. **Conclusions.** The pathogenesis of a violation of the protective function of the mucosa of functional and inflammatory bowel disease is different, which may determine approaches to the treatment of patients with such pathologies.

Keywords: mucosal barrier of the bowel; functional bowel disease; irritable bowel syndrome; nonspecific ulcerative colitis

УДК 616.345;611.018.67]-07:616.348-002.44-036.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.56.2.2022.494>

Гайдар Ю.А., Стойкевич М.В., Милостива Д.Ф., Тарасова Т.С.

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

Морфологічні особливості слизової оболонки товстої кишки при неспецифічному виразковому коліті різних ступенів тяжкості

Резюме. Актуальність. Хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗЗК) — одна із самих складних нозологічних груп в гастроентерології, що обумовлено постійним зростанням їх поширення, зміщенням дебюту на більш ранній вік, підвищенням частоти тяжких ускладнених форм. Найбільш поширеним представником ХЗЗК є неспецифічний виразковий коліт (НВК). В основі НВК лежить дифузне виразково-запальне ураження товстої кишки. Провідна роль у діагностиці НВК належить зіставленню результатів ендоскопічного і морфологічного методів дослідження. Морфологічний метод дослідження колонобіоптатів при НВК є золотим стандартом діагностики та дає можливість визначити ознаки активності захворювання навіть за ендоскопічної ремісії. На відміну від описової гістології, патологічної анатомії кількісна морфологія доповнює та уточнює дані досліджень, які проводяться звичайними морфологічними методами з позицій узагальнюючих підходів. Мета кількісної морфології — максимальна об'єктивізація вивчення якісних та кількісних проявів патологічних процесів, нозологічних одиниць, їх патогенезу, морфогенезу, а також виключення похибок вимірювань та, наскільки це можливо, суб'єктивізму дослідника. **Мета дослідження:** провести порівняльне гістологічне та морфометричне дослідження біоптатів слизової оболонки товстої кишки у пацієнтів з НВК різних ступенів тяжкості перебігу захворювання. **Матеріали та методи.** Проведено гістологічне та морфометричне дослідження біоптатів слизової оболонки кишечника у 55 пацієнтів з НВК. Пацієнти були розподілені за ступенем тяжкості перебігу захворювання. I група (n = 11) — легкий ступінь тяжкості, II група (n = 39) — середній ступінь тяжкості та III група (n = 5) — пацієнти з тяжким ступенем НВК. **Результати.** У 63,6 % при легкому ступені НВК набряк не відмічався, стан епітелію був без змін, архітектоніка не порушена. Крипт-абсцеси були виявлені в 54,6 % випадків, атрофічні зміни — у 90,9 %. Запальний інфільтрат у своєму складі мав переважно нейтрофіли ((176,0 ± 8,22) на 1 мм² строми) та мононуклеари ((232,4 ± 22,83) на 1 мм² строми), що вказує на активацію регенеративних функцій слизової оболонки. З морфометричних вимірів найвищим показником була висота епітелію крипт — (38,3 ± 1,49) мкм. При середньому ступені НВК у 33,3 % випадків було порушення цілісності епітелію, атрофічні зміни діагностували у 23,1 % випадків, порушення архітектоніки крипт — у 17,9 %, наявність крипт-абсцесів — у 48,8 %, набряк — у 64,1 %. При морфометричному вимірюванні біоптатів слизової оболонки кишечника при середньому ступені тяжкості НВК відмічались найвищі показники глибини крипт — (452,6 ± 8,12) мкм, висота епітелію крипт — (42,3 ± 0,33) мкм та кількість келихоподібних клітин — (26,6 ± 1,43). Висота епітелію крипт позитивно корелювала з кількістю келихоподібних клітин (r = 0,30; p < 0,05). У пацієнтів з тяжким ступенем НВК в 40 % відмічались як наявність ерозій, загальне порушення епітелію, крипт-абсцеси, так і атрофічні зміни. При тяжкому ступені НВК відмічалась найменша глибина крипт — (426,1 ± 22,37) мкм, висота епітелію крипт — (36,0 ± 2,57) мкм, кількість келихоподібних клітин — (10,5 ± 1,04) та найбільша товщина епітелію — (51,5 ± 2,81) мкм. **Висновки.** Наявність крипт-абсцесів в основному відмічалась у групі легкої та середньої форми захворювання. Набряк слизової частіше відмічався у групі з перебігом захворювання середньої тяжкості. Підвищена кількість еозинофілів та нейтрофілів відмічалась у групі з тяжкою формою захворювання.

Ключові слова: виразковий коліт; морфологічне дослідження; морфометрія

© «Гастроентерологія» / «Gastroenterology» («Gastroenterologia»), 2022

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2022

Для кореспонденції: Милостива Д.Ф., ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; контактний тел.: +380972460639

For correspondence: Mylostyva D.F., SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobzhanskii ave., 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; contact phone: +380972460639

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

Вступ

Хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗЗК) лишаються однією з найбільш вагомих проблем сучасної гастроентерології. ХЗЗК характеризуються хронічним запаленням шлунково-кишкового тракту з періодами рецидивів і ремісій та вимагають тривалого фармакологічного і/або хірургічного лікування [3, 7, 15].

У даний час спостерігається збільшення поширеності цих захворювань, у тому числі і розширення вікових категорій, включаючи пацієнтів дитячого віку [12].

Епідеміологічні дані про частоту ХЗЗК мають широкі межі, але можна стверджувати про ріст захворювання. В Європі захворюваність на неспецифічний виразковий коліт (НВК) та хворобу Крона (ХК) у середньому становить 24,3 та 12,7 на 100 000 населення, у Північній Америці — 19,2 та 20,2 на 100 000, в Азії та на Середньому Сході — 6,3 та 5,0 на 100 000 населення відповідно. Найбільші показники поширення ХЗЗК реєструються у Європі, досягаючи 505 на 100 000 населення при НВК та 322 на 100 000 при ХК. У Канаді на частку ХЗЗК припадає до 0,7 % від загальної кількості гастроентерологічних захворювань у 2018 році, за прогнозами, у 2030 році доля цих захворювань збільшиться до 1,0 % [9, 13, 14, 17].

ХЗЗК — патологія індустріально розвинених країн і головним чином міського населення. Співвідношення захворюваності «місто/село» коливається у різних країнах в інтервалі від 6/1 до 2/1. Захворювання вражають переважно молодих людей (середній вік хворих — 20–40 років), але можуть стартувати у будь-якому віці. Значної різниці у частоті захворювань між чоловіками та жінками не спостерігається, хоча прийнято вважати, що ХК частіше зустрічається у жінок, а НВК — у чоловіків [5, 8, 12].

Щорічно спостерігається збільшення в усьому світі захворюваності на НВК осіб молодого, працездатного віку, що призводить до ранньої інвалідизації третини хворих з даною патологією.

Складнощі у виявленні патології та встановленні точного діагнозу обумовлені також подібністю клінічної картини ХЗЗК, відсутністю специфічних лабораторних критеріїв для диференціації НВК та ХК [4, 6].

Провідна роль у діагностиці ХЗЗК (зокрема і диференціальній) належить зіставленню результатів ендоскопічного і морфологічного методів дослідження. Морфологічний метод дослідження колонобіоптатів при ХЗЗК є золотим стандартом діагностики та дає можливість визначити ознаки активності захворювання навіть за ендоскопічної ремісії [1, 10].

Численні морфологічні ознаки НВК можна умовно поділити на показники гостроти, активності запалення і пов'язані з тривалим хронічним перебігом запалення.

Ознакою загострення НВК є поява ерозій та виразок. Зазвичай ця ознака виявляється при колоноскопії, але мікроерозії часто виявляються тільки при морфологічному дослідженні. Ще однією важливою

мікроскопічною ознакою загострення є виражена запальна інфільтрація з наявністю поліморфноядерних лейкоцитів, міжепітеліальних клітин та крипт-абсцесів.

Оцінка ступеня тяжкості загострення може викликати труднощі у випадках нерівномірно вираженого запального процесу, іноді сумнів у морфолога в наявності ознаки (чи можна невелику кількість клітин у просвіті крипти розцінювати як крипт-абсцес?), також питання можуть виникати при оцінці мікроерозій. Тому описовий висновок також допомагає оцінювати тяжкість загострення у кожному конкретному випадку [18].

Морфологічне дослідження дає можливість оцінювати і хронічний характер захворювання, що важливо при безсимптомному або малосимптомному перебігу. Критеріями певної еволюції НВК може бути така ознака, як порушення архітектоники крипти, наявність вогнищ склерозу у власній пластинці. Кількість міофібробластів у власній пластинці дозволяє оцінювати і давність процесу, і тенденцію до рубцювання загублених крипти.

На відміну від описової анатомії, гістології, патологічної анатомії кількісна морфологія доповнює та уточнює дані досліджень, які проводяться звичайними морфологічними методами з позицій узагальнюючих підходів. Морфометрія (від *morphe* — форма, *metroo* — міряти, вимірювати) — розділ біометрії, що забезпечує кількісну оцінку параметрів клітинних та тканинних структур на гістологічних та цитологічних препаратах (або їх фотографіях). За допомогою морфометрії можна виявити кількість об'єктів дослідження на одиниці площі, а також їх розміри та форму. Вираження зміни будь-якої морфологічної ознаки числом чи мірою дає можливість застосувати адекватний завданням дослідження математичний аналіз для моделювання процесу.

Використання для цих цілей системного аналізу розширює можливості морфологічного дослідження якісних та кількісних змін, дає можливість глибше розкрити та точніше описати загальні та окремі закономірності. Мета кількісної морфології — максимальна об'єктивізація вивчення якісних та кількісних проявів патологічних процесів, нозологічних одиниць, їх патогенезу, морфогенезу, а також виключення похибок вимірювань та, наскільки це можливо, суб'єктивізму дослідника [22].

Точна патогістологічна оцінка важлива для оптимальної діагностики, класифікації та визначення тактики при НВК. Тому у своїй роботі ми разом з класичним описовим гістологічним дослідженням застосовували морфометрію з метою глибшого аналізу матеріалу та його статистичної обробки. Це дозволило нам знайти більш вірогідні відмінності в морфологічній картині НВК різних ступенів тяжкості [25].

Мета дослідження: провести порівняльне гістологічне та морфометричне дослідження біоптатів слизової оболонки товстої кишки у пацієнтів з НВК різних ступенів тяжкості перебігу захворювання.

Матеріали та методи

Обстежені 55 хворих на НВК, які перебували на лікуванні у відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Усі хворі були розділені на три групи за індексом Мейо: I група — 11 пацієнтів з легким ступенем тяжкості НВК, II група — 39 пацієнтів із середнім ступенем, III — 5 пацієнтів з тяжким ступенем. Включення хворих у дослідження проводилось незалежно від статі та віку.

За допомогою гістологічних методів вивчали загальну гістоструктуру слизової оболонки товстої кишки, визначали характер, глибину і тяжкість патологічних змін, морфометричні показники, оцінювали морфофункціональний статус слизопродукуючого апарату слизової оболонки товстої кишки.

Для виготовлення парафінових гістологічних препаратів матеріал фіксувався у 10,0% розчині нейтрального формаліну, зневоднювався у спиртах висхідної концентрації та заливався у парафін. Для вивчення загальної гістологічної структури слизової оболонки зрізи товщиною 5–7 мкм забарвлювались за стандартною методикою гематоксилін-еозином. Для виявлення фібротичних змін у слизовій оболонці товстого кишечника застосовувалось забарвлення за методом Маллорі — Слінченка.

Для з'ясування гістоструктурних змін увагу звертали на наявність чи відсутність таких показників: цілісність епітелію, стан архітекτονіки крипт, наявність ерозій, крипт-абсцесів, набряку.

Для морфометричного дослідження зрізи, забарвлені гематоксиліном і еозином, фотографувалися за допомогою світлового мікроскопа XSP-139TP («Ulab», Україна) та вимірювалися за допомогою програмного забезпечення ImageJ 1.45S (National Institutes of Health, USA). Морфометричні дослідження гістологічних препаратів включали: вимірювання висоти поверхневого епітелію (мкм), висоти епітелію крипт (мкм), кількості келихоподібних клітин епітелію крипт на 100 клітин, кількості нейтрофілів, еозинофілів та мононуклеарів інфільтрату на 1 мм строми.

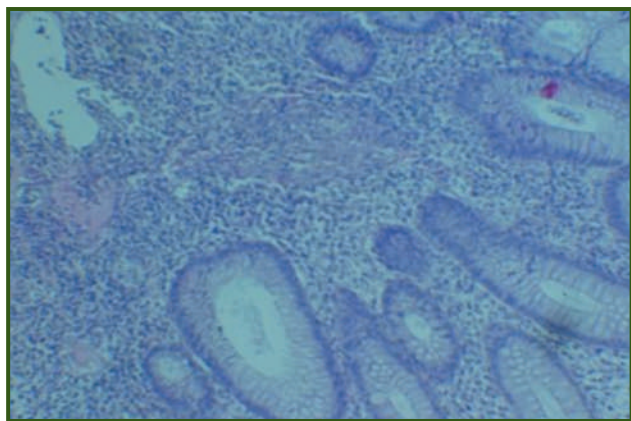


Рисунок 1 — Множинні крипт-абсцеси слизової оболонки товстої кишки. Забарвлення гематоксилін-еозином, × 400

Статистична обробка результатів здійснювалась з використанням пакета програм «Statistica». Статистично значущою різниця вважалася при $p < 0,05$.

Власні дослідження

Нами були проаналізовані особливості гістологічної картини біоптатів слизової оболонки товстої кишки за окремими морфологічними показниками запалення залежно від ступеня захворювання.

При гістологічному дослідженні біоптатів у всіх пацієнтів з легкою формою НВК поряд з дуже помірною запальною інфільтрацією відзначалося сплюснення поверхні епітелію зі згладженістю кордонів між іншими клітинами, вкорочення глибини крипт — атрофічні зміни, які прогресували зі зростанням тяжкості НВК. Так, при перебігу НВК середньої тяжкості атрофія відмічалась у 23,1 % (9) пацієнтів, поширеність її при тяжкій формі була в 1,7 раза більшою та становила 40 % (2 хворі).

Накопичення клітин запального міжепітеліального інфільтрату в стінках крипт з наступним виходом їх у просвіт крипт (через часткову деструкцію епітелію) призводить до утворення крипт-абсцесів. Наявність крипт-абсцесів є однією з ознак активності виразкового коліту (рис. 1). Поява крипт-абсцесів свідчить про можливий початок формування ерозій і може трактуватись як помірна активність запалення, а ерозії розглядаються як прояв його вираженої активності.

При легкій формі НВК у 7 пацієнтів (63,6 %) конфігурація крипт була незміненою і лише у 4 (36,4 %) випадках відмічалось збільшення кількості келихоподібних клітин, розгалуження крипт, одиничні (або відсутні) келихоподібні клітини в поверхневому епітелії, набряк власної пластинки. Множинні крипт-абсцеси відмічались у 5 випадках (45,4 %).

При середньому ступені НВК лише в 17,9 %, тобто у 7 пацієнтів з 39, відмічалась деформація крипт. При цьому поодинокі крипт-абсцеси були виявлені у 15 (38,5 %) випадках, множинні — у 4 (10,3 %). Морфологічне дослідження виявило велику частоту ерозій при підвищенні щільності інфільтрату ($p < 005$) та атрофію ($p < 0,01$) в групі хворих, у яких у слизовій оболонці було встановлено підвищення щільності інфільтрату.

У більшості частини пацієнтів з середнім ступенем НВК (26 пацієнтів, або 66,7 %) цілісність епітелію була незмінена, у 8 випадках (20,5 %) будова епітелію була порушена і у 5 випадках (12,8 %) відмічались ерозії. Характерним є те, що при порушенні цілісності епітелію під ним та у власній пластинці відбувалось накопичення еозинофілів, нейтрофілів, плазматичних клітин (табл. 1).

Перебіг тяжкої форми НВК характеризувався як порушення цілісності епітелію та ерозіями — у 40 % випадків (2 пацієнти), так і наявністю крипт-абсцесів. Зміни конфігурації крипт виявлялись у 2 пацієнтів (40 %).

За морфологічною характеристикою дифузне запалення у пацієнтів з НВК було зафіксовано в 41 випадку (74,5 %), вогнищеве, відповідно, в 14 випадках (25,5 %).

При всіх формах НВК спостерігалась інфільтрація власного шару слизової оболонки, більша частина інфільтрату складалась з нейтрофілів та еозинофілів, які при тяжкому та середньої тяжкості перебігу НВК визначались у більшій кількості, ніж при легкій формі (рис. 2).

При легкій формі НВК інфільтрація була представлена в основному мононуклеарами (100 %) та нейтрофілами (81,8 %), у меншій кількості зустрічались еозинофіли (45,4 %) (табл. 2).

При середньому ступені тяжкості перебігу НВК мононуклеари були виявлені у 22 (56,4 %) хворих, нейтрофіли — у 23 (59,0 %). Привертає увагу той факт, що при перебігу НВК середньої тяжкості визначалась максимальна інфільтрація епітелію еозинофілами — у 26 (66,7 %) пацієнтів, що визначає активність запалення. При тяжкому ступені НВК кількість еозинофільних гранулоцитів в інфільтраті власної пластинки була значно більшою: $(472,3 \pm 12,95)$ проти $(441,0 \pm 4,40)$ при формі середньої тяжкості та $(432,1 \pm 2,27)$ при легкій,

Таблиця 1 — Частота виявлення морфологічних змін слизової оболонки товстої кишки у хворих на НВК залежно від форми тяжкості захворювання, n (%)

| Морфологічні ознаки | Легка форма (n = 11) | Середньої тяжкості (n = 39) | Тяжка форма (n = 5) |
|--------------------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------|
| Стан епітелію: | | | |
| — без змін | 7 (63,6) | 26 (66,7) | 1 (20) |
| — порушення цілісності | 4 (36,4) | 8 (20,5) | 2 (40) |
| — ерозії | 0 | 5 (12,8) | 2 (40) |
| Порушення архітекτονіки крипт: | | | |
| — порушена | 4 (36,4) | 7 (17,9) | 2 (40) |
| — збережена | 7 (63,6) | 32 (82,1) | 3 (60) |
| Атрофія: | | | |
| — наявна | 10 (90,9) | 9 (23,1) | 2 (40) |
| — відсутня | 1 (9,1) | 30 (76,9) | 3 (60) |
| Крипт-абсцеси: | | | |
| — поодинокі | 3 (27,3) | 15 (38,5) | 2 (40) |
| — множинні | 3 (27,3) | 4 (10,3) | 2 (40) |
| — відсутні | 5 (45,4) | 20 (51,2) | 1 (20) |
| Набряк: | | | |
| — наявний | 4 (36,4) | 25 (64,1) | 0 |
| — відсутній | 7 (63,6) | 14 (35,9) | 5 (100) |

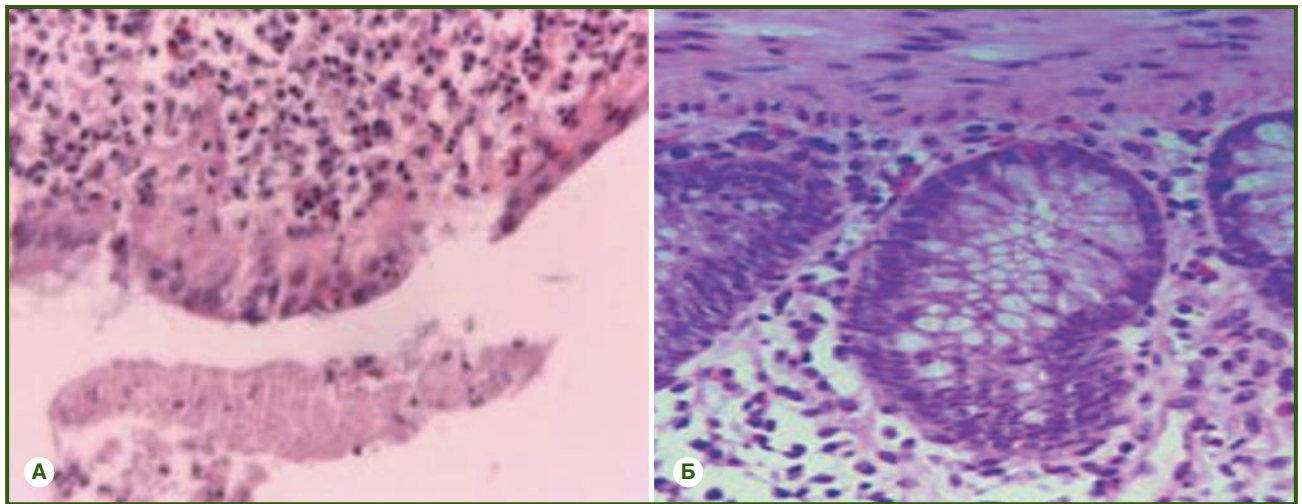


Рисунок 2 — А) помірна (середньої тяжкості) форма НВК із запаленням та інфільтрацією; Б) підвищена щільність клітинного інфільтрату з еозинофілами. Забарвлення гематоксилін-еозином, × 400

Таблиця 2 — Склад запального інфільтрату власної пластинки при різних формах НВК

| Склад інфільтрату, на 1 мм ² строми | Легка форма | Середньої тяжкості | Тяжка форма |
|--|----------------|--------------------|----------------|
| Мононуклеари | 232,40 ± 22,83 | 203,10 ± 7,28 | 207,30 ± 4,54 |
| Нейтрофіли | 176,00 ± 8,22 | 149,60 ± 3,81 | 166,30 ± 11,75 |
| Еозинофіли | 432,10 ± 2,27 | 441,00 ± 4,40 | 472,30 ± 12,95 |

що свідчить про більш виражений характер запалення. При цьому у пацієнтів з такою формою захворювання епітеліальний шар був більш цілісним, що підтверджувалось його висотою — $(51,5 \pm 2,81)$ мкм.

Інфільтрація епітеліального пласта слизової оболонки товстої кишки мононуклеарами та нейтрофільними гранулоцитами відображає високий ступінь пошкодження епітеліального шару слизової оболонки.

Еозинофільні лейкоцити беруть участь у процесах репарації слизової оболонки у хворих з НВК, тому їх кількість може збільшуватися навіть у хворих з легкою формою НВК [2, 3].

Базальний плазмоцитоз, коли значну частину становлять еозинофіли, можна вважати показником ранньої діагностики ХЗЗК. Крім того, відомо, що білок TGF- β 1, що вивільняється з гранул еозинофілів, сприяє розвитку фібротичних змін [5]. Також було відмічено позитивний кореляційний зв'язок між кількістю еозинофілів та наявністю ерозій і крипт-абсцесів ($p < 0,05$).

Таким чином, у всіх пацієнтів є характерна для виразкового коліту поліморфна гістологічна картина, що характеризує різну вираженість запального процесу. Однак у хворих з різними формами перебігу захворювання виявлено різні діагностичні ознаки НВК, повний комплекс яких визначено у 84,5 % випадків.

Складнощі з оцінкою кількості еозинофілів були пов'язані з тим, що критерії їх підвищення на сьогодні чітко не визначені.

Добре відомо, що при ХЗЗК відзначається підвищення вмісту еозинофілів у клітинному інфільтраті, ця ознака може мати допоміжне діагностичне значення [1, 20].

Важливо відмітити, що клітинна щільність інфільтрату при тяжкій формі була вищою порівняно з легким та середньої тяжкості ступенем хвороби та пов'язана з підвищеним виходом формених елементів крові у периваскулярний простір. Привертає увагу те, що окремі структурні порушення (зменшення кількості бокалоподібних клітин, зникнення залоз) зустрічаються у поєднанні із запальним інфільтратом власної пластинки.

З клініко-морфологічної точки зору, для об'єктивного оцінювання стану слизової оболонки найбільш інформативними є морфометричні параметри, які характеризують перебіг запального процесу, морфофункціональний стан при різних формах перебігу НВК (табл. 3). Пацієнти із середньою тяжкістю перебігу НВК за морфометричними показниками мали найбільші значення глибини крипт, висоти епітелію крипт та кількості келихоподібних клітин. Висота епітелію крипт мала прямий кореляційний зв'язок з кількістю келихоподібних клітин ($r = 0,30$; $p < 0,05$).

У пацієнтів з тяжким ступенем НВК атрофія крипт супроводжувалась зменшенням кількості келихоподібних клітин в епітелії крипт (табл. 3). Кількість келихоподібних клітин в біоптатах хворих з

Таблиця 3 — Морфометричні показники слизової оболонки товстої кишки у пацієнтів з НВК при різних формах тяжкості

| Показник | Форми НВК | | |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|
| | легка | середньої тяжкості | тяжка |
| Глибина крипт, мкм | $447,50 \pm 21,11$ | $452,60 \pm 8,12$ | $426,10 \pm 22,37$ |
| Висота епітелію крипт, мкм | $38,30 \pm 1,49$ | $42,30 \pm 0,33$ | $36,00 \pm 2,17$ |
| Висота поверхневого епітелію, мкм | $44,60 \pm 2,35$ | $45,70 \pm 2,32$ | $51,50 \pm 2,81$ |
| Кількість келихоподібних клітин епітелію крипт (на 100 клітин) | $20,50 \pm 2,05$ | $26,60 \pm 1,43$ | $10,50 \pm 1,04$ |

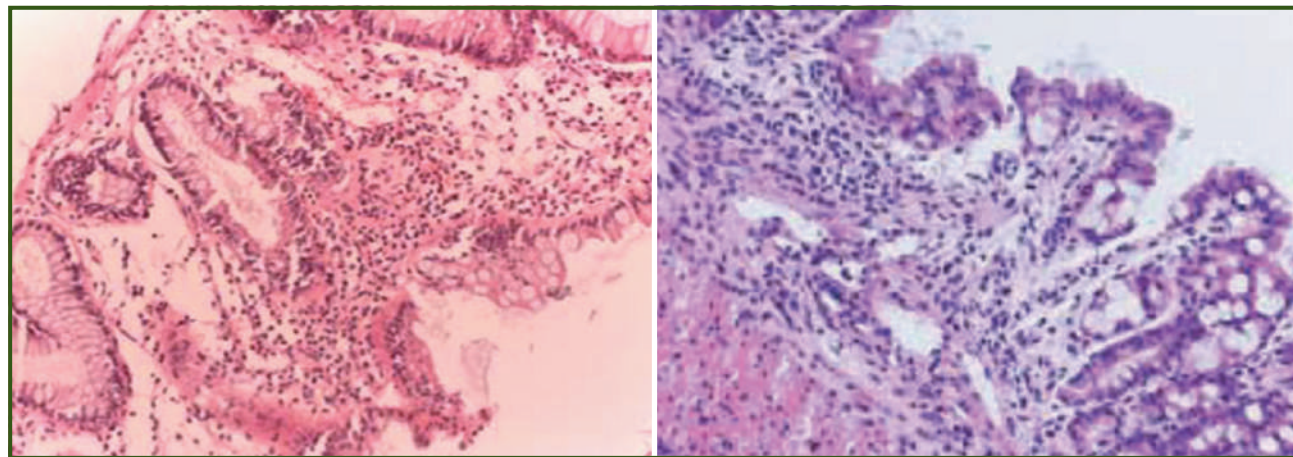


Рисунок 3 — Слизова оболонка товстої кишки при НВК з вираженим запаленням, запальною інфільтрацією та набряком. Забарвлення гематоксилін-еозин, $\times 400$

різним ступенем тяжкості НВК була неоднаковою. Секрет, що продукують клітини цього типу, бере участь у захисті слизової оболонки кишечника та є важливим показником тяжкості перебігу НВК. Розміри клітин цього типу були дещо меншими, що, ймовірно, можна пояснити посиленням синтезом мукоїдів у просвіт крипт.

При легкій формі набряк виявлений у 4 випадках (36,6 %), фібротичні зміни — у 3 пацієнтів (27,3 %). Наявність фібротичних змін може свідчити про відповідь організму на пошкодження епітелію клітин кишечника. У свою чергу, фіброblastи перетворюються на міофіброblastи. У відповідь на пошкодження фіброblastи мігрують у вогнище пошкодження та реорганізують позаклітинний матрикс, справляючи механічний тиск на нього. Зміни внутрішньоклітинного скорочувального апарату в міофіброblastах безпосередньо передаються до позаклітинного матриксу та сприяють загоєнню пошкодження [7].

Набряк власної пластинки у хворих із середньою формою НВК відмічався у 10 випадках (25,6 %), фібротичні зміни — у 5 випадках (12,8 %).

У 80 % пацієнтів з тяжкою формою були виявлені крововиливи у власній пластинці з інфільтрацією епітелію плазматичними клітинами, спостерігався периваскулярний набряк, а в 40 % випадків зустрічався фіброз міжклітинної речовини сполучної тканини (рис. 3).

Крім того, наявність клінічних показників фіброзу може свідчити про запальні захворювання кишечника [6]. Це може навести на думку, що за наявності фібротичних змін при НВК можуть виникати стриктури (1–11,2 %) товстої кишки [7].

Виражена клітинна інфільтрація свідчить про хронічне запалення, активізацію імунної відповіді у власній пластинці за рахунок антитоксичної та мікрофагоцитуючої дії еозинофілів та нейтрофілів.

Важливо відзначити, що клітинна щільність власної пластинки слизової оболонки при рецидивному перебігу в основі крипт була вищою за таку під покривним епітелієм, що пов'язано з виходом формених елементів крові в периваскулярний простір.

У цілому у хворих з НВК залежно від тяжкості перебігу констатувались зміни в слизовій оболонці товстої кишки, які відповідали гістологічній активності. Мікроскопічна картина визначалась тяжкістю перебігу процесу. Про тяжкість запального процесу свідчила щільність інфільтративних змін, клітинний склад інфільтрату, наявність крипт-абсцесів та їх кількість.

Проведені дослідження виявили, що найбільші морфометричні зміни спостерігаються в групі хворих на НВК із середнім ступенем тяжкості. Вираженість запальної інфільтрації напряму корелювала з товщиною слизової оболонки ($r = 0,27$; $p < 0,05$) та ступенем гістологічної активності ($r = 0,43$; $p < 0,01$).

Отже, під час дослідження нами виявлено, що підвищений рівень еозинофілів вказує на активацію запального процесу, особливо в групі з тяжким ступенем НВК. Так, підвищення еозинофілів та нейтрофілів

мало позитивний кореляційний зв'язок з наявністю ерозій ($r = 0,29$; $p < 0,05$) та поодиноких крипт-абсцесів ($r = 0,34$; $p < 0,01$).

Найбільший рівень нейтрофілів та мононуклеарів був у групі пацієнтів з легким ступенем НВК. Вочевидь, підвищення рівня нейтрофілів відображає активність запалення слизової оболонки і може бути предиктором загострення НВК. Одночасно з цим виявлявся позитивний кореляційний зв'язок між рівнем мононуклеарів та наявністю атрофічних змін ($r = 0,32$; $p < 0,05$).

Потрібно відмітити, що окремі виявлені зміни мають вогнищевий характер та виявляються лише в одному з декількох біоптатів.

Отримані дані дають можливість вибрати довготривалу тактику спостереження пацієнтів з різними формами НВК.

Висновки

1. Морфологічні та морфометричні зміни при запальних захворюваннях кишечника мають відмінності залежно від ступеня тяжкості захворювання, що є важливим діагностичним критерієм.

2. При легкій формі перебігу захворювання морфологічна картина є типовою для НВК. При цьому гістологічні показники вказують на мінімальну запальну активність слизової оболонки, а морфометричні дані не мають суттєвих змін.

3. Середній ступінь тяжкості виразкового коліту має специфічні морфологічні характеристики у вигляді помірних атрофічних змін, наявності крипт-абсцесів, набряку власної пластинки слизової оболонки. При цьому збільшена активність еозинофільних лейкоцитів свідчить про формування активного запального процесу в глибоких шарах слизової оболонки.

4. При тяжкому перебігу, на відміну від легкого та середнього ступеня тяжкості, спостерігаються суттєві зміни в морфологічних показниках (наявність ерозій, крипт-абсцесів, атрофії та деформації крипт). Одночасно з цим морфометричні значення також мають відмінності у вигляді зменшення глибини крипт, висоти епітелію крипт, кількості келихоподібних клітин з одночасним збільшенням висоти поверхневого епітелію, що підтверджує глибокі атрофічні зміни слизової оболонки.

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

Інформація про фінансування. Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України».

Внесок авторів у роботу над статтею. *Гайдар Ю.А.* — проведення морфологічних досліджень, інтерпретація отриманих результатів; *Стойкевич М.В.* — збір клінічних даних, редагування тексту; *Милостива Д.Ф.* — концепція та дизайн дослідження, збір даних та проведення досліджень, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання статті; *Тарасова Т.С.* — збір клінічних даних.

Список літератури

1. *Peripheral Eosinophilia in Patients with Inflammatory Bowel Disease Defines an Aggressive Disease Phenotype* / B. Click et al. *Am J Gastroenterol.* 2017. Vol. 112. P. 1849-58. doi: 10.1038/ajg.2017.402
2. Gordon I.O., Agrawal N., Willis E., Goldblum J.R., Lopez R., Allende D., Liu X. et al. *Fibrosis in ulcerative colitis is directly linked to severity and chronicity of mucosal inflammation* / I.O. Gordon et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018. Vol. 47, № 7. P. 922-939. doi: /10.1111/apt.14526.
3. Kaplan G.G., Ng S.C. *Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease.* *Gastroenterology.* 2017. Vol. 152, № 2. P. 313-321. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.020.
4. González-Castro A.M., Martínez C., Salvo-Romero E. *Mucosal pathobiology and molecular signature of epithelial barrier dysfunction in the small intestine in irritable bowel syndrome.* *J Gastroenterol Hepatol.* 2017. Vol. 32. P. 53-63. doi: 10.1111/jgh.13417.
5. Windsor J.W., Kaplan G.G. *Evolving Epidemiology of IBD.* *Curr Gastroenterol Rep.* 2019. Vol. 21, № 8. P. 40. doi: 1007/s11894-019-0705-6.
6. Dmochowska N., Wardill H.R., Hughes P.A. *Advances in Imaging Specific Mediators of Inflammatory Bowel Disease.* *International Journal of Molecular Sciences.* 2018. Vol. 19, № 9. P. 2471. doi: 10.3390/ijms19092471.
7. *Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies* / S.C. Ng et al. *Lancet.* 2018. Vol. 390. P. 2769-2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
8. Yalchin M., Baker A.-M., Graham T.A., Hart A. *Predicting Colorectal Cancer Occurrence in IBD.* *Cancers (Basel).* 2021. Vol. 13, № 12. P. 2908. doi: 10.3390/cancers13122908.
9. *Downregulated Eosinophil Activity in Ulcerative Colitis With Concomitant Primary Sclerosing Cholangitis* / M. Lampinen et al. *J Leukoc Biol.* 2018. Vol. 104. P. 173-83. doi: 10.1002/JLB.3MA0517-175R
10. Choi E.-Y.K., Appelman H.D. *Chronic Colitis in Biopsy Samples: Is It Inflammatory Bowel Disease or Something Else?* *Surg Pathol Clin.* 2017. Vol. 10, № 4. P. 841-861. doi: /10.1016/j.path.2017.07.005.
11. *Targeted mutational analysis of inflammatory bowel disease-associated colorectal cancers* / L. Alpert et al. *Hum Pathol.* 2019. Vol. 89. P. 44-50. doi: 10.1016/j.humphath.2019.04.013.
12. *Prognostic Significance of Faecal Eosinophil Granule Proteins in Inflammatory Bowel Disease* / K. Amcoff et al. *Scand J Gastroenterol.* 2019. Vol. 54. P. 1237-44. doi: 10.1080/00365521.2019.1670251.
13. Mao R., Rimola J., Chen M.-H., Rieder F. *Intestinal fibrosis: The Achilles heel of inflammatory bowel diseases?* *J Dig Dis.* 2020. Vol. 21, № 6. P. 306-307. doi: 10.1111/1751-2980.12876.
14. Sairenji T., Collins K.L., Evans D.V. *An Update on Inflammatory Bowel Disease.* *Prim Care.* 2017. Vol. 44, № 4. P. 673-692. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.010.
15. Henriksen M., Høivik M.L., Jelsness-Jørgensen L.-P., Moum B. *Irritable Bowel-like Symptoms in Ulcerative Colitis are as Common in Patients in Deep Remission as in Inflammation: Results From a Population-based Study [the IBSEN Study].* *J Crohns Colitis.* 2018. Vol. 12, № 4. P. 389-393. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx152.
16. *Meningeal lymphatic vessels regulate brain tumor drainage and immunity* / X. Hu et al. *Cell Res.* 2020. Vol. 30, № 3. P. 229-43. doi: 10.1038/s41422-020-0287-8.
17. Filippone R.T., Sahakian L., Apostolopoulos V., Nurgali K. *Eosinophils in Inflammatory Bowel Disease.* *Inflamm Bowel Dis.* 2019. Vol. 25, № 7. P. 1140-1151. doi: 10.1093/ibd/izz024.
18. *Exosome-mediated effects and applications in inflammatory bowel disease* / D.K.W. Ocansey et al. *Biol Rev.* 2020. Vol. 95, № 5. P. 1287-307. doi: 10.1111/brv.12608.
19. *Role of Eosinophils in Intestinal Inflammation and Fibrosis in Inflammatory Bowel Disease: An Overlooked Villain?* / I. Jacobs et al. *Front Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 754413. doi: 10.3389/fimmu.2021.754413.
20. *Snisarevsky P.P. Modern morphological diagnostics of ulcerative colitis and irritable bowel syndrome: histological, histochemical and immunohistochemical criteria.* *Wiad Lek.* 2021. Vol. 74, № 3. P. 381-387. doi: 10.36740/WLek202103101
21. *Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis* / M.H. Mosli et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. Vol. 5, № 5. P. 11256. doi: 10.1002/14651858.CD011256.
22. *Role of eosinophils in a murine model of inflammatory bowel disease* / Z. Wang et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019. Vol. 511, № 1. P. 99-104. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.02.056.
23. *Cellular and molecular mediators of lymphangiogenesis in inflammatory bowel disease* / D.K.W. Ocansey et al. *J Transl Med.* 2021. Vol. 19, № 1. P. 254. doi: 10.1186/s12967-021-02922-2.
24. *Emerging treatment options in inflammatory Bowel disease: Janus Kinases, stem cells, and more* / B. Misselwitz et al. *Digestion.* 2020. Vol. 101. P. 69-82. doi: 10.1159/000507782.
25. *Mast cells, angiogenesis and lymphangiogenesis in human gastric cancer* / G. Sammarco et al. *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20. P. 2106. doi: 10.3390/ijms20092106

Отримано/Received 04.05.2022

Рецензовано/Revised 11.05.2022

Прийнято до друку/Accepted 16.05.2022

Information about authors

M.V. Stoykevich, PhD, Head of the Department of intestinal diseases, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; e-mail: stoykevich.marina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6111-7267>

Yu.A. Gaydar, PhD, Manager the pathomorphology of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; e-mail: yuriigaidar14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8284-0908>

D.F. Mylostyva, PhD, Senior Researcher the pathomorphology of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; e-mail: mylostivad@ua; <https://orcid.org/0000-0002-3609-776x>

T.S. Tarasova, post-graduate student, 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 performed in accordance with the research plan of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

Contribution of authors. Gaydar Yu.A. — collection and conduct of morphological tests, analysis of the results; Stoykevich M.V. — collection of clinical data, text editing; Mylostyva D.F. — concept and design of research, collection and conduct of tests, statistical processing and analysis of the results, writing an article; Tarasova T.S. — collection of clinical data.

Yu.A. Gaydar, M.V. Stoikevich, D.F. Mylostyva, T.S. Tarasova

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

Morphological features of the intestinal mucosa in ulcerative colitis in various forms of the disease

Abstract. Background. Chronic inflammatory bowel disease (CIBD) is one of the most complex nosological groups in gastroenterology, due to the constant increase in their prevalence, shifting the onset to an earlier age, increasing the frequency of severe complicated forms. The most common representative of CIBD is nonspecific ulcerative colitis (UC). At the heart of UC is a diffuse ulcerative-inflammatory lesion of the colon. The leading role in the diagnosis of UC belongs to the comparison of the results of endoscopic and morphological methods of research. The morphological method of colonobiospy examination in UC is the gold standard of diagnosis and makes it possible to determine the signs of disease activity even in endoscopic remission. In contrast to descriptive histology, pathological anatomy, quantitative morphology complements and clarifies the data of studies conducted by conventional morphological methods from the standpoint of generalized approaches. The purpose of quantitative morphology is the maximum objectification of the study of qualitative and quantitative manifestations of pathological processes, nosological units, their pathogenesis, morphogenesis, as well as the exclusion of measurement errors and, as far as possible, the subjectivity of the researcher. The purpose of the study: to conduct a comparative histological examination of biopsies of the mucous membrane of the colon in patients with UC of different severity of the disease. **Materials and methods.** Histological examination of intestinal biopsy specimens was performed in 55 patients with ulcerative colitis. Patients were divided according to the severity of the disease. Group I (n = 11) — mild form, group II (n = 39) — moderate form and group III (n = 5) — patients with severe UC. **Results.** In 63.6 % with a mild severity of UC edema was not observed, the condition of the epithelium was

unchanged, the architecture is not disturbed. Crypt abscesses were detected in 54.6 % of cases, atrophic changes — in 90.9 %. Inflammatory infiltrate consisted mainly of neutrophils ((176.0 ± 8.22) per 1 mm^2 stroma) and mononuclear cells ((232.4 ± 22.83) per 1 mm^2 stroma), which indicates the activation of regenerative functions of the mucous membrane. From morphometric measurements the highest indicator was the height of the crypt epithelium (38.3 ± 1.49 μm). With an moderate degree of UC in 33.3 % of cases there was a violation of the integrity of the epithelium, atrophic changes were diagnosed in 23.1 % of cases, violations of crypt architecture — in 17.9 %, the presence of crypt abscesses — 48.8 %, edema — 64.1 %. Morphometric measurement of intestinal mucosal biopsies with moderate severity of UC showed the highest crypt depth (452.6 ± 8.12 μm), crypt epithelial height (42.3 ± 0.33 μm) and the number of goblet cells (26.6 ± 1.43). The height of the crypt epithelium was positively correlated with the number of goblet cells ($r = 0.30$; $p < 0.05$). Erosions, general epithelial disorders, crypt abscesses, and atrophic changes were observed in the majority of patients with severe UC in 40 %. In severe UC, the smallest crypt depth (426.1 ± 22.37 μm), crypt epithelial height (36.0 ± 2.57 μm), the number of goblet cells (10.5 ± 1.04) and the largest epithelial thickness were observed (51.5 ± 2.81 μm). **Conclusions.** The presence of crypt abscesses was mainly observed in the group of mild and moderate forms of the disease. Mucosal edema was more common in the group with moderate severity disease. Increased numbers of eosinophils and neutrophils were observed in the group with severity disease.

Keywords: ulcerative colitis; morphological examination; morphometry

Степанов Ю.М., Стойкевич М.В., Кленіна І.А., Татарчук О.М.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

Взаємозв'язок гуморальної ланки імунітету, цитокінової регуляції з коротколанцюговими жирними кислотами у хворих із запальними захворюваннями кишечника

Резюме. Актуальність. Патогенез запальних захворювань кишечника (ЗЖК) у наш час залишається до кінця не вивченим. Сучасні дослідження спрямовані на вивчення стану гуморального імунітету, продукції та кишкового всмоктування коротколанцюгових жирних кислот (КЖК). **Метою дослідження** було оцінити стан гуморальної ланки імунітету, цитокінової регуляції та вміст коротколанцюгових жирних кислот у калі хворих із ЗЖК. **Матеріали та методи.** Проведено обстеження 34 хворих на ЗЖК, які знаходилися на лікуванні у відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Усі хворі були розділені на дві групи: I група — 25 хворих на неспецифічний виразковий коліт (НВК) та II група — 9 хворих на хворобу Крона. Проведене визначення фекальних КЖК, рівня CD22+ лімфоцитів, імуноглобулінів А, М, G, інтерлейкіну-10 та TNF- α . **Результати.** Встановлено зниження гуморальної ланки імунітету, підвищення вмісту пропіонової (C₃) кислоти ($p < 0,001$) та зниження оцтової (C₂) ($p < 0,001$) і масляної (C₄) ($p < 0,001$) кислот у копрофільтраті хворих на ЗЖК. Рівень TNF- α був вірогідно вищий у хворих на НВК легкого ступеня (в 13,3 раза, $p < 0,05$), у хворих на НВК середнього ступеня (в 17,4 раза, $p < 0,05$) та у хворих на НВК тяжкого ступеня (в 19,4 раза, $p < 0,05$) порівняно із його рівнем у групі контролю; встановлено, що в групі пацієнтів з НВК тяжкого ступеня відбувалося суттєве зниження вмісту масляної кислоти (C₄) в 2,8 раза щодо контрольної групи ($p < 0,01$). **Висновки.** У нашому дослідженні встановлений зв'язок між рівнем показників гуморальної ланки імунітету, цитокінової регуляції та вмістом КЖК у калі, що може вказувати на участь метаболітів кишечника в активації імунітету людини.

Ключові слова: коротколанцюгові жирні кислоти; гуморальний імунітет; цитокіни; неспецифічний виразковий коліт; хвороба Крона

Вступ

Запальні захворювання кишечника (ЗЖК) становлять значну медико-соціальну проблему, що обумовлює суттєвий інтерес до вивчення етіології, патогенезу, клінічних проявів патології, розробки діагностичних та лікувальних комплексів у всьому світі. ЗЖК, до яких відносяться неспецифічний виразковий коліт (НВК) та хвороба Крона (ХК), являють собою хронічні рецидивуючі запальні захворювання шлунково-кишкового тракту, які призводять до необоротних порушень його структури та функцій [1, 2]. Реєструється збільшення кількості хворих на ЗЖК, що характеризуються як сис-

темними проявами, так і поліморбідним перебігом. Проблема діагностики та лікування НВК та ХК у наш час залишається однією із найбільш серйозних і невирішених, найскладніших у гастроентерологічній практиці [3, 4].

Відомо, що в основі патогенезу ЗЖК є порушення імунної відповіді, яке призводить до розвитку неспецифічного запалення в стінках та слизовій оболонці кишки. Дія імунних комплексів та медіаторів запалення (цитокінів, гістаміну, активних форм кисню, NO) на клітини стінки кишечника сприяє її пошкодженню та деструкції тканини [4–6].

Особливу увагу приділяють вивченню кишкового мікробіому у пацієнтів із ЗЗК. До факторів, що сприяють нормальному функціонуванню мікробіому кишечника, відноситься система toll-подібних рецепторів (TLRs 1–13), що відповідають за розпізнавання компонентів клітинної стінки бактерій, активацію каскаду прозапальних цитокінів та інтерлейкінів, формування колонізаційної резистентності і бактеріальну транслокацію. Підвищена експресія TLRs сприяє активації цитокінів та інтерлейкінів, надлишковій продукції TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 [7]. Зміни мікробіоценозу кишечника можуть індукувати порушення ключових ланок патогенезу ЗЗК: місцевої та системної імунної відповіді, стану слизового бар'єра кишечника, особливостей його проникності, морфологічної структури [1, 2, 8]. Так, у нормі шар слизу на поверхні епітелію утворює бар'єр, у якому гомеостатичні імунні реакції підтримують як цілісність слизової оболонки кишечника, так і життєдіяльність коменсальних мікроорганізмів, які колонізують кишечник і виконують симбіотичні функції. Однак при uszkodженні слизового бар'єра під впливом медіаторів запалення, патогенних мікроорганізмів або будь-яких агентів, які провокують інтенсивні імунні реакції, відбувається активація запального процесу, що змінює кишкове середовище та створює умови для розвитку патогенних штамів кишкової мікрофлори [9–11]. Кількість бактерій, які ферментують волокна і продукують коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК), зазвичай менше в слизовій оболонці і калі пацієнтів із ЗЗК порівняно зі здоровими людьми. КЖК, такі як ацетат, пропіонат і бутират, є важливими метаболітами для підтримки гомеостазу кишечника. Недавні відкриття показують, що КЖК, зокрема бутират, також мають важливі імуномодулюючі функції [9].

КЖК є найяскравішим прикладом участі мікробіоти в метаболічних процесах хазяїна та впливу на імунітет. КЖК не перетравлюються в кишечнику за допомогою глікозидази разом з глікозилтрансферазами, які залучені в процеси синтезу та руйнування глікозидних зв'язків. Безумовно, рівень КЖК впливає на вміст показників імунного статусу. Масляна кислота (бутират) посилює регенерацію і знижує проліферацію кишкового епітелію та модифікує продукцію цитокінів Th-клітинами і зміцнює щільність міжклітинних з'єднань, що, у свою чергу, перешкоджає проникненню мікрофлори і запобігає аберантним запальним відповідям. Продукція уксусної кислоти (ацетат) справляє проти-запальний ефект завдяки впливу на рецептор GPR43 [4]. Встановлено роль ацетату в посиленні бар'єрних функцій епітелію. КЖК можуть регулювати ацетилювання лізинових залишків — ковалентну модифікацію білків, залучених у різні сигнальні та метаболічні процеси. Було доведено, що гіпоксичне пошкодження слизової ШКТ призводить до переміщення ендотоксинів і бактерій у мезентеріальні лімфатичні вузли, а потім у кровоносні судини. Транслокація ендотоксину може грубо пошкоджувати фізіологічні процеси. На додаток до бактерій та ендотоксинів пошкодження кишечника може призвести до активації нейтрофілів і викиду медіаторів системного запалення — цитокінів,

ейкозаноїдів тощо, що призводить до розладів органічної перфузії та дисфункції кишечника [12].

У наш час у хворих на НВК та ХК відмічають виражені зміни цитокінової регуляції із підвищенням запальних цитокінів, перш за все TNF- α , а також інтерлейкінів-1, -6, -8, -12 при зниженні протизапальних інтерлейкінів-4, -10, -11. Як відомо, у нормальних фізіологічних умовах TNF- α є імунорегуляторним медіатором та забезпечує ріст, проліферацію, диференціацію різних типів клітин, активує нейтрофіли, T- і B-лімфоцити, лізує пухлинні та інфіковані бактеріями і вірусами клітини, бере участь в апоптозі. У патологічних умовах TNF- α є активним прозапальним агентом. При запаленні він стимулює Th1-хелпери та макрофаги, індукує системні реакції гострої фази з підвищеним синтезом прозапальних цитокінів. TNF- α є одним з найбільш активних прозапальних цитокінів та вважається ключовим у патогенезі ЗЗК [13, 14]. Було встановлено, що рівень TNF- α у сироватці крові корелює із тяжкістю перебігу ЗЗК [13] та активністю НВК [15].

IL-10 — протизапальний цитокін, який секретується різними клітинами, включаючи дендритні клітини, еозинофіли, тучні клітини, макрофаги, B-клітини, CD4+ T-клітини (у тому числі клітини Th2, Th1, Th17 і Treg). IL-10 підтримує гомеостаз шляхом зниження надмірної прозапальної відповіді і справляє свій ефект через зв'язування з рецептором IL-10, IL-10R, який являє собою тетрамерний комплекс. Дефекти IL-10 пов'язані із запаленням кишечника [16].

Дослідження останніх років спрямовані на вивчення ролі гуморального імунітету у патогенезі ЗЗК [16, 17]. Дефекти в розвитку B-клітин призводять до відсутності циркулюючих зрілих B-клітин і продукції антитіл, що пов'язані з ЗЗК. Навіть при легкому імунодефіциті, такому як дефіцит імуноглобуліну А (IgA), частота ЗЗК значно вища, ніж у населення в цілому [16].

Підвищена інфільтрація плазматичних клітин слизової оболонки і підвищені рівні імуноглобуліну G (IgG) у слизовій оболонці кишечника спостерігаються як у пацієнтів з ХК, так і у пацієнтів з НВК. Крім того, високі рівні IgG слизової оболонки, спрямовані проти коменсальних бактеріальних антигенів з просвіту кишечника [18], є переконливим доказом мікробно-слизової взаємодії в патогенезі ЗЗК [19].

Мета роботи: оцінити стан гуморальної ланки імунітету, цитокінової регуляції та вміст коротколанцюгових жирних кислот у калі хворих із запальними захворюваннями кишечника.

Матеріали та методи

Проведено обстеження 34 хворих на ЗЗК, які знаходилися на лікуванні у відділенні захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Усі хворі були розділені на дві групи: I група — 25 хворих на НВК та II група — 9 хворих на ХК. Крім того, хворі на НВК були поділені на групи залежно від тяжкості перебігу: легкий ступінь НВК — 3 пацієнти, НВК середнього ступеня — 18 пацієнтів, 4 пацієнти — НВК тяжкого ступеня. Контрольну групу становили 15 практично здорових людей (донорів).

Діагнози ХК та НВК були встановлені згідно із загальноприйнятими стандартами діагностики в гастроентерології. Ступінь тяжкості захворювання визначали з огляду на клінічні дані, результати лабораторного, рентгенологічного, ендоскопічного досліджень та морфологічного дослідження біоптатів слизової оболонки кишечника.

Подані для публікації матеріали не заперечують положенням біоетики.

Матеріалом для дослідження імунологічних показників служила венозна кров, яку забирали з літньої вени в об'ємі 10 мл уранці натщесерце. Мононуклеарні клітини виділяли із периферичної венозної крові пацієнтів у градієнті щільності 1,077 г/см. Рівень В-лімфоцитів визначали за допомогою моноклональних антитіл фірми «Сорбент ТМ» до молекул CD22. Циркуючі імунні комплекси (ЦІК) визначали за методом V. Naskova.

Визначення кількісного вмісту імуноглобулінів (Ig) класів А, М, G у сироватці крові проводили методом кількісного імуоферментного аналізу (ІФА) за допомогою тест-систем ТОВ НВЛ «Гранум» (м. Харків) за рекомендаціями виробника. Рівень ІL-10, TNF-α в сироватці крові визначали ІФА з наборами реактивів фірми «Вектор-БЕСТ», Росія.

ІФА виконували за допомогою імуоферментного аналізатора «Stat Fax 303 Plus» (США), на якому проводили вимірювання оптичної щільності при довжині хвилі 450 та 630 нм.

Визначення КЖК у калі проводили за допомогою апаратно-програмного комплексу для медичних досліджень, з використанням газового хроматографа «Хроматек-Кристал 5000» згідно з методом [20], який детально описаний раніше.

Для оптимізації математичної обробки результати вводили в базу даних, що побудована за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel. Статистичне опрацювання результатів виконали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.1 (серійний номер AGAR909 E415822FA). Для статистичного аналізу даних використовували дескриптивну статистику: М —

середнє значення показника, m — помилка визначення середнього, порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричного методу (t-критерію Стьюдента) за нормального розподілу даних ознак, що виражені в інтервальній шкалі. Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро — Уїлка. В інших випадках використовували непараметричний метод (U-критерій Манна — Уїтні). Різниця середніх значень показників вважалася вірогідною при $p < 0,05$. Вираженість взаємозв'язків між змінними оцінювали за допомогою значущих коефіцієнтів кореляції Спірмена (r).

Результати та обговорення

У хворих на ХК встановлено вірогідне підвищення вмісту лейкоцитів, тоді як у хворих на НВК це підвищення було невірогідне (табл. 1). При оцінці стану показників гуморального імунітету у хворих на ЗЗК у 20,0 % хворих на НВК та у 33,3 % хворих на ХК встановлено зниження відносної кількості В-лімфоцитів, у решти хворих їх кількість була у межах норми.

У хворих на НВК на фоні збереження нормальної кількості В-лімфоцитів встановлено вірогідне зниження кількості IgM (у 2,0 раза, $p < 0,05$) та IgG (у 1,5 раза, $p < 0,05$). У групі хворих на ХК вірогідно знижено рівень IgA (у 1,4 раза, $p < 0,05$), IgM (у 2,1 раза, $p < 0,05$) та IgG (у 1,4 раза, $p < 0,05$) порівняно із контрольною групою, що вказує на зниження гуморальної ланки імунітету. Не встановлено статистично значимої різниці між рівнем IgA, IgM та IgG у хворих на НВК та ХК. Тоді як концентрація IgG4 у групі хворих на НВК була вірогідно вищою в 2,8 раза ($p < 0,05$) та в 2,7 раза ($p < 0,05$) порівняно із його рівнем у групі контролю та у хворих на ХК відповідно.

Уміст ЦІК у досліджених хворих на ЗЗК коливався від 0,8 до 10,2 од.опт.щ. Середні показники становили $(4,11 \pm 0,66)$ од.опт.щ. у хворих на НВК і $(3,20 \pm 0,89)$ од.опт.щ. у хворих на ХК (табл. 1). Статистично значимої різниці між рівнем ЦІК у хворих на НВК та ХК не встановлено.

Таблиця 1 — Показники імунного статусу у хворих на ЗЗК (M ± m)

| Показник, од. виміру | ЗЗК (n = 34) | НВК (n = 25) | ХК (n = 9) | Контрольна група (n = 15) |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|---------------------------|
| Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$ | $7,23 \pm 0,36^*$ | $6,78 \pm 0,53$ | $8,57 \pm 1,1^{**}$ | $5,35 \pm 0,21$ |
| Лімфоцити, % | $28,90 \pm 1,37$ | $32,24 \pm 1,92$ | $24,78 \pm 3,89$ | $28,71 \pm 0,81$ |
| Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$ | $2,00 \pm 0,11$ | $2,12 \pm 0,19^*$ | $1,88 \pm 0,30$ | $1,61 \pm 0,07$ |
| CD22+, % | $16,45 \pm 0,65$ | $16,88 \pm 0,96$ | $18,00 \pm 2,13$ | $14,78 \pm 0,48$ |
| CD22+, $\times 10^9/\text{л}$ | $0,34 \pm 0,03^*$ | $0,37 \pm 0,05^*$ | $0,31 \pm 0,06$ | $0,25 \pm 0,01$ |
| ЦІК, од.опт.щ. | $3,42 \pm 0,27$ | $4,11 \pm 0,66$ | $3,20 \pm 0,89$ | $3,42 \pm 0,23$ |
| IgA, г/л | $1,77 \pm 0,07$ | $1,89 \pm 0,11$ | $1,64 \pm 0,13^*$ | $2,25 \pm 0,26$ |
| IgM, г/л | $0,72 \pm 0,03^*$ | $0,75 \pm 0,04^*$ | $0,72 \pm 0,05^*$ | $1,53 \pm 0,10$ |
| IgG, г/л | $8,41 \pm 0,22^*$ | $8,48 \pm 0,31^*$ | $9,12 \pm 0,61^*$ | $12,72 \pm 0,42$ |
| IgG4, г/л | $1,59 \pm 0,15^*$ | $1,68 \pm 0,16^*$ | $0,63 \pm 0,26^\#$ | $0,60 \pm 0,15$ |

Примітки: * — $p < 0,05$, вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою; # — $p < 0,05$, вірогідність відмінностей порівняно з групою хворих на НВК.

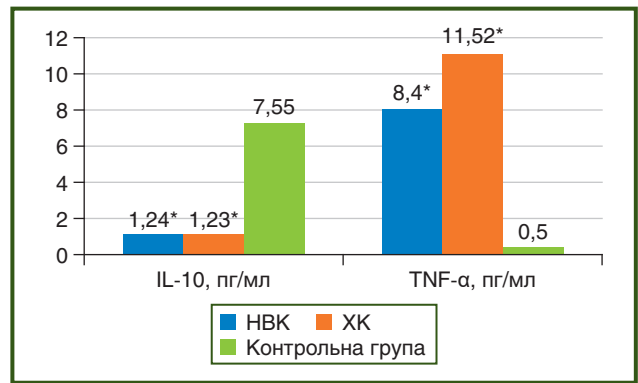
Під час роботи було вивчено рівень прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих на ЗЗК (рис. 1). Концентрація TNF- α у хворих на НВК та ХК була вірогідно вищою в 16,8 раза ($p < 0,05$) та в 23,0 раза ($p < 0,05$) відповідно порівняно з контрольною групою. Тоді як медіана рівня IL-10 у хворих на НВК та ХК вірогідно знижена (в 6,1 раза, $p < 0,05$) порівняно із групою контролю. У результаті визначення співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів (TNF- α /IL-10) було встановлено зміни їх балансу в бік прозапальних цитокінів у хворих на ЗЗК порівняно із групою контролю. Ці зміни найбільш виражені у хворих на НВК. У хворих на ЗЗК порушення співвідношення TNF- α /IL-10 у бік прозапальних цитокінів пов'язане із посиленням запалення.

Метод газової хроматографії з визначенням абсолютного та відносного вмісту КЖК у копрофільтраті дозволяє досить швидко та неінвазивно оцінити кількісні складові та метаболічну активність мікрофлори кишечника.

Для більш детального вивчення порушень у мікробіоценозі кишечника у пацієнтів із ЗЗК ми досліджували вміст КЖК C₂-C₄ у калі. Як у групі із ЗЗК, так і у групах з НВК та ХК спостерігались різноспрямовані зміни метаболічної активності мікрофлори, що проявлялось змінами як сумарного загального вмісту, так і показників окремих КЖК щодо здорових осіб (табл. 2). Виявлено, що рівень оцтової кислоти (C₂) вірогідно знижувався в групі хворих із ЗЗК в 15,4 раза, у групі НВК — у 14,3 раза та в групі ХК — у 11,0 раза ($p < 0,001$) щодо контролю (табл. 2).

Аналіз вмісту КЖК у копрофільтраті у пацієнтів із ЗЗК вказував на вірогідне підвищення пропіонової кислоти (C₃), що спостерігалось у пацієнтів як з НВК, так і ХК, в 1,7 раза до (0,0080 \pm 0,0001) мкг/мкл та в 2,8 раза до (0,013 \pm 0,001) мкг/мкл ($p < 0,001$) відповідно, що може вказувати на порушення мікроциркуляції в слизовій кишечника та уповільнення метаболічних процесів, тому що пропіонова жирна кислота є регулятором метаболічних процесів ліпідного обміну.

Виявлено зниження масляної кислоти (C₄) у пацієнтів з НВК у 2 рази до (0,039 \pm 0,008) мкг/мкл та у пацієнтів з ХК в 1,7 раза до (0,046 \pm 0,001) мкг/мкл ($p < 0,001$) порівняно з контролем — (0,08 \pm 0,001) мкг/мкл (табл. 2).



Примітка. * — $P < 0,05$, вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою.

Рисунок 1 — Показники цитокінового статусу у хворих на ЗЗК

При визначенні показників анаеробного індексу (AI) було встановлено, що у контролі він дорівнював 0,735 \pm 0,018 мг/мл, його підвищення спостерігалось в 6,5 раза в загальній групі хворих із ЗЗК до (4,81 \pm 0,99), $p < 0,001$, у 7 разів у групі пацієнтів з НВК до (5,23 \pm 0,98), у 4,9 раза у групі хворих на ХК — до (3,61 \pm 0,70), $p < 0,01$ (табл. 2).

Проведено аналіз показників залежно від тяжкості перебігу НВК (табл. 3). У хворих на НВК легкого ступеня нами встановлено підвищення рівня В-клітин в 1,2 раза ($p > 0,05$), тоді як рівень IgA та IgG вірогідно не відрізнявся від норми. Рівень IgM знижувався із зростанням тяжкості НВК: у 1,9 раза ($p < 0,05$) у хворих на НВК легкого ступеня, у 2,0 раза ($p < 0,05$) у хворих на НВК середнього ступеня та в 2,2 раза ($p < 0,05$) у хворих на НВК тяжкого ступеня. Уміст IgG у сироватці крові у хворих на НВК середнього ступеня та у хворих на НВК тяжкого ступеня був вірогідно нижчим в 1,6 раза ($p < 0,05$) щодо контрольної групи.

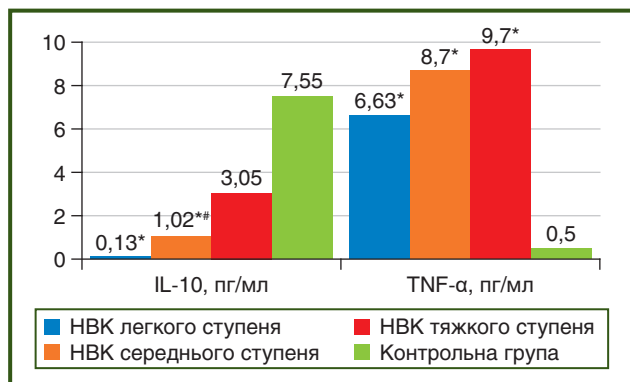
Підвищення рівня ЦІК у сироватці крові ми спостерігали у 66,7 % хворих з легким ступенем та у всіх хворих з тяжким ступенем перебігу НВК.

Крім того, встановлена тенденція до збільшення рівня TNF- α із збільшенням ступеня тяжкості перебігу НВК (рис. 2). Рівень TNF- α зростав із тяжкістю НВК: був вірогідно вищий у хворих на НВК легкого ступеня (у 13,3 раза, $p < 0,05$), у хворих на НВК середнього ступеня (у 17,4 раза, $p < 0,05$) та у хворих на НВК тяжкого ступеня (у 19,4 раза, $p < 0,05$) порівняно із його рівнем у групі контролю.

Таблиця 2 — Уміст КЖК у копрофільтраті пацієнтів із ЗЗК (M \pm m)

| Кислоти, мкг/мкл | ЗЗК (n = 34) | НВК (n = 25) | ХК (n = 9) | Контроль (n = 7) |
|--|----------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| Оцтова | 0,015 \pm 0,002** | 0,014 \pm 0,003** | 0,018 \pm 0,006** | 0,200 \pm 0,003 |
| Пропіонова | 0,009 \pm 0,0001** | 0,0080 \pm 0,0001** | 0,013 \pm 0,001** | 0,0045 \pm 0,0002 |
| Масляна | 0,041 \pm 0,007** | 0,039 \pm 0,008** | 0,046 \pm 0,001** | 0,080 \pm 0,001 |
| Σ (C ₂ -C ₄) | 0,021 \pm 0,003** | 0,020 \pm 0,003** | 0,025 \pm 0,002** | 0,008 \pm 0,001 |
| AI | 4,81 \pm 0,99** | 5,23 \pm 0,98* | 3,61 \pm 0,70* | 0,735 \pm 0,018 |

Примітки: * — $p < 0,01$, вірогідність відмінностей порівняно з групою контролю; ** — $p < 0,001$, вірогідність відмінностей порівняно з групою контролю.



Примітки: * — $p < 0,05$, вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою; # — $p < 0,05$, вірогідність відмінностей порівняно з групою НВК легкого ступеня.

Рисунок 2 — Показники цитокінового статусу залежно від тяжкості перебігу НВК

Аналіз отриманих даних пацієнтів з НВК залежно від ступеня тяжкості захворювання (табл. 4) показав, що рівень оцтової кислоти (C_2) вірогідно знижувався в групі НВК легкого ступеня в 15,4 раза, у групі НВК середнього ступеня тяжкості — у 14,3 раза та в групі НВК важкого ступеня — у 16,6 раза ($p < 0,001$) щодо контрольної групи. Це вказувало на виражене пригнічення продуцентів цього метаболіту (більшість анаеробних популяцій *E. coli*), можливо, за рахунок дисбіозу ки-

шечника у цих хворих. Виявлено підвищення загально-го вмісту КЖК у копрофільтраті за рахунок підвищення вмісту пропіонової кислоти. Уміст пропіонової кислоти (C_3) в усіх групах мав тенденцію до підвищення щодо норми ($p > 0,05$). Також були вірогідно знижені показники масляної кислоти (C_4), яка є енергосубстратом для епітеліоцитів товстої кишки, у 2 рази в групах пацієнтів з НВК легкого та середнього ступеня тяжкості. При цьому її концентрація в групі пацієнтів з НВК важкого ступеня була суттєво вірогідно знижена в 2,8 раза щодо здорових осіб ($p < 0,01$).

Залежно від ступеня тяжкості НВК у пацієнтів реєструвалися також підвищені значення АІ: у пацієнтів з НВК легкого ступеня — у 6 разів, середнього ступеня тяжкості — у 5,3 раза, важкого ступеня — у 3,7 раза порівняно з контролем (табл. 4).

Було визначено, що у хворих із ЗЗК залежно від нозології та ступеня тяжкості захворювання процес утворення, всмоктування і утилізації КЖК порушувався, тому вміст і особливо співвідношення окремих КЖК у копрофільтраті змінювались. Отже, різноспрямовані відхилення від фізіологічної норми рівнів цих метаболітів можуть служити біохімічними маркерами структурних і функціональних порушень кишкового мікробіоценозу.

КЖК мають протизапальний вплив на слизову кишечника, проте слід зазначити, що в деяких ситуаціях був показаний прозапальний ефект КЖК. Пояснен-

Таблиця 3 — Показники імунного статусу залежно від тяжкості перебігу НВК ($M \pm m$)

| Показник, од. виміру | НВК легкого ступеня (n = 3) | НВК середнього ступеня (n = 18) | НВК важкого ступеня (n = 4) | Контрольна група (n = 15) |
|-----------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$ | $3,77 \pm 0,37^{*#}$ | $7,44 \pm 0,57$ | $6,0 \pm 1,6$ | $5,35 \pm 0,21$ |
| Лімфоцити, % | $37,67 \pm 5,04$ | $31,69 \pm 2,29$ | $28,5 \pm 3,5$ | $28,71 \pm 0,81$ |
| Лімфоцити, $\times 10^9/\text{л}$ | $1,40 \pm 0,06$ | $2,30 \pm 0,22^*$ | $1,75 \pm 0,65$ | $1,61 \pm 0,07$ |
| CD22+, % | $17,33 \pm 3,71$ | $16,83 \pm 1,23$ | $16,750 \pm 0,636$ | $14,78 \pm 0,48$ |
| CD22+, $\times 10^9/\text{л}$ | $0,24 \pm 0,05$ | $0,41 \pm 0,06^*$ | $0,31 \pm 0,12$ | $0,25 \pm 0,01$ |
| ЦІК, од.опт.щ. | $6,1 \pm 4,1$ | $3,22 \pm 0,59$ | $4,55 \pm 0,05$ | $3,42 \pm 0,23$ |
| IgA, г/л | $1,79 \pm 0,26$ | $1,90 \pm 0,14$ | $1,91 \pm 0,21$ | $2,25 \pm 0,26$ |
| IgM, г/л | $0,81 \pm 0,06^*$ | $0,75 \pm 0,06^*$ | $0,69 \pm 0,08^*$ | $1,53 \pm 0,10$ |
| IgG, г/л | $10,56 \pm 1,26$ | $8,18 \pm 0,28^*$ | $8,18 \pm 0,86^*$ | $12,72 \pm 0,42$ |
| IgG4, г/л | $1,73 \pm 0,43^*$ | $1,89 \pm 0,16^*$ | $0,73 \pm 0,34^{\#}$ | $0,60 \pm 0,15$ |

Примітки: * — $p < 0,05$, вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою; # — $p < 0,05$, вірогідність відмінностей порівняно з групою НВК середнього ступеня.

Таблиця 4 — Уміст КЖК у копрофільтраті пацієнтів з НВК залежно від тяжкості перебігу хвороби ($M \pm m$)

| Кислоти, мкг/мкл | НВК легкого ступеня (n = 3) | НВК середнього ступеня (n = 18) | НВК важкого ступеня (n = 4) | Контрольна група (n = 7) |
|-------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Оцтова | $0,013 \pm 0,001^{***}$ | $0,014 \pm 0,004^{***}$ | $0,012 \pm 0,003^{***}$ | $0,200 \pm 0,003$ |
| Пропіонова | $0,0090 \pm 0,0001$ | $0,008 \pm 0,002$ | $0,008 \pm 0,002$ | $0,0045 \pm 0,0002$ |
| Масляна | $0,040 \pm 0,001^{***}$ | $0,041 \pm 0,001^{***}$ | $0,029 \pm 0,002^{**}$ | $0,080 \pm 0,001$ |
| $\Sigma(C_2-C_4)$ | $0,0200 \pm 0,0007^{**}$ | $0,021 \pm 0,002^{***}$ | $0,016 \pm 0,005$ | $0,008 \pm 0,001$ |
| АІ | $4,51 \pm 0,92^{**}$ | $3,86 \pm 0,89^{**}$ | $2,70 \pm 0,67^*$ | $0,735 \pm 0,018$ |

Примітки: * — $p < 0,05$, вірогідність відмінностей порівняно з групою контролю; ** — $p < 0,01$, вірогідність відмінностей порівняно з групою контролю; *** — $p < 0,001$, вірогідність відмінностей порівняно з групою контролю.

ням цього факту є здатність КЖК посилювати міграцію лейкоцитів. В умовах анаеробної бактеріальної інфекції та порушення цілісності кишкового епітелію підвищена концентрація КЖК може призводити до надмірної акумуляції нейтрофілів та посилення запального процесу. У різних умовах КЖК можуть мати різноспрямовану дію на кишковий епітелій: прозапальну або протизапальну [2, 19].

З огляду на вищенаведене визначення вмісту КЖК у копрофільтраті пацієнтів із ЗЗК має важливе діагностичне і прогностичне значення.

Отже, нами встановлено, що у хворих на НВК збільшення ступеня тяжкості перебігу хвороби супроводжується зниженням гуморальної ланки імунітету та зростанням рівня TNF- α . Підвищений рівень прозапальних цитокінів (TNF- α) у крові хворих на ЗЗК не індукував секрецію протизапальних цитокінів (IL-10), що призводить до надмірної активації макрофагів, підтримки запального процесу та прогресування хвороби. Найвищі показники TNF- α свідчать про значні зміни системи імунної відповіді при ЗЗК, тому що відомо, що ступінь підвищення вмісту даного цитокіну в сироватці крові корелює з тяжкістю перебігу захворювання [13, 15].

У нашому дослідженні встановлений зв'язок між рівнем показників гуморальної ланки імунітету, цитокінової регуляції та вмістом КЖК у калі, що може вказувати на участь метаболітів кишечника в активації імунітету людини. Так, проведений кореляційний аналіз дозволив встановити у хворих на ЗЗК зв'язок рівня ЦІК із вмістом TNF- α ($r = 0,405$; $p = 0,024$), оцтовою кислотою (C_2) ($r = -0,437$; $p = 0,014$), масляною кислотою (C_4) ($r = -0,357$; $p = 0,048$) та ΣC_2-C_4 ($r = 0,381$; $p = 0,034$), виявлена асоціація підвищеного рівня CD22+ лімфоцитів із AI ($r = 0,358$; $p = 0,038$).

Висновки

1. Встановлено зниження гуморальної ланки імунітету, про що свідчив вірогідно знижений рівень IgA (у 1,4 раза, $p < 0,05$), IgM (у 2,1 раза, $p < 0,05$) та IgG (у 1,4 раза, $p < 0,05$) та кількості IgM (у 2,0 раза, $p < 0,05$) та IgG (у 1,5 раза, $p < 0,05$) у хворих на ХК порівняно із контрольною групою. Визначено вірогідне підвищення вмісту TNF- α у хворих на НВК (у 16,8 раза, $p < 0,05$) та ХК (у 23,0 раза, $p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Виявлені зміни супроводжувалися підвищенням вмісту пропіонової (C_3) кислоти ($p < 0,001$) та зниженням оцтової (C_2) ($p < 0,001$) і масляної (C_4) ($p < 0,001$) кислот у копрофільтраті хворих на ЗЗК.

2. Рівень TNF- α був вірогідно вищий у хворих на НВК легкого ступеня (у 13,3 раза, $p < 0,05$), у хворих на НВК середнього ступеня (у 17,4 раза, $p < 0,05$) та у хворих на НВК тяжкого ступеня (у 19,4 раза, $p < 0,05$) порівняно із його рівнем у групі контролю; встановлено, що в групі пацієнтів з НВК тяжкого ступеня відбувалося суттєве зниження вмісту масляної кислоти (C_4) в 2,8 раза щодо контрольної групи ($p < 0,01$).

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

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

Внесок авторів у роботу над статтею. Степанов Ю.М. — концепція та дизайн дослідження, редагування тексту; Стойкевич М.В. — відбір пацієнтів, обробка клінічних даних; Кленіна І.А. — збір та обробка матеріалу, виконання біохімічних досліджень, статистична обробка, написання статті; Татарчук О.М. — збір та проведення імунологічних досліджень, статистична обробка та аналіз отриманих результатів.

Список літератури

1. Дорофеев А.Э., Ткач С.М., Дорофеева А.А. и др. Влияние базисной терапии на состав кишечной микробиоты у пациентов с неспецифическим язвенным колитом. *Гастроентерология*. 2020. № 54(2). С. 10-14.
2. Carstens A. The Gut Microbiota in Collagenous Colitis Shares Characteristics With Inflammatory Bowel Disease-Associated Dysbiosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019 Jul. 10 (7). P. e00065. doi: 10.14309/ctg.0000000000000065.
3. Степанов Ю.М., Скурда І.Ю., Петішко О.П. Хронічні запальні захворювання кишечника: особливості епідеміології в Україні. *Гастроентерология*. 2017. № 51(2). С. 11-19. doi: 10.22141/2308-2097.51.2.2017.101703.
4. Степанов Ю.М., Псарьова І.В. Роль біомаркерів у діагностиці хронічних запальних захворювань кишечника. *Гастроентерология*. 2017. № 51(1). С. 56-63. doi: 10.22141/2308-2097.51.1.2017.97872.
5. Псарьова І.В. Зв'язок біомаркерів запалення в товстій кишці з індексами активності неспецифічного виразкового коліту. *Гастроентерология*. 2020. № 54(1). С. 38-43. doi: 10.22141/2308-2097.54.1.2020.199140.
6. Adipokine-Modulated immunological homeostasis shapes the pathophysiology of inflammatory bowel disease / Tsai Y.-W. et al. *Int J Mol Sci*. 2020. Dec 15. 21(24). P. 9564. doi: 10.3390/ijms21249564.
7. Дорофеев А.Э., Рассохина О.А. Генетическая детерминированность изменений кишечного микробиома и его роль в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника. *Современная гастроентерология*. 2013. № 6. С. 61-69.
8. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? *IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome* / Khan I. et al. *Pathogens*. 2019 Sep. 8(3). P. 126. doi: 10.3390/pathogens8030126.
9. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases / Venegas D.P. et al. *Front Immunol*. 2019. № 10. P. 277. doi: 10.3389/fimmu.2019.00277.
10. Antibiotics induce sustained dysregulation of intestinal T cell immunity by perturbing macrophage homeostasis / Scott N.A. et al. *Sci Transl Med*. 2018. № 10(464). P. eaao4755. doi: 10.1126/scitranslmed.aao4755.
11. Скрипник І.М., Криворучко І.Г., Гонко О.Ф., Приходько Н.П. Вплив *Bifidobacterium infantis* 35624 на клінічний перебіг синдрому подразненого кишечника залежно від фенотипу: результати локального неінтервенційного проспективного епідеміологічного дослідження «СПК-Контроль». *Сучасна гастроентерология*.

терологія. 2020. № 4(114). С. 13–21. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-4-13>.

12. Sun M., Wu W., Liu Z., Cong Y. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *Journal of Gastroenterology*. 2016. № 52(1). P. 1–8. doi: [10.1007/s00535-016-1242-9](https://doi.org/10.1007/s00535-016-1242-9).

13. Lee S.H., Kwon J.E., Cho M.L. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intestinal Research*. 2018. № 16(1). P. 26–42. doi: [10.5217/ir.2018.16.1.26](https://doi.org/10.5217/ir.2018.16.1.26).

14. Jae Hee Cheon. Understanding the complications of anti-tumor necrosis factor therapy in East Asian patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017. № 32(4). P. 769–777. doi: [10.1111/jgh.13612](https://doi.org/10.1111/jgh.13612).

15. Nakase H. Treatment of inflammatory bowel disease from the immunological perspective. *Immunological Medicine*. 2020. № 43(2). P. 79–86. doi: [10.1080/25785826.2020.1751934](https://doi.org/10.1080/25785826.2020.1751934).

16. Conrad M.A., Kelsen J.R. Genomic and Immunologic Drivers of Very Early-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Pediatr Dev Pathol*. 2019 May–Jun. 22(3). P. 183–193. doi: [10.1177/1093526619834807](https://doi.org/10.1177/1093526619834807).

17. Host immunoglobulin G selectively identifies pathobionts in pediatric inflammatory bowel diseases / Armstrong H. et al. *Microbiome*. 2019 Jan 3. 7(1). P. 1. doi: [10.1186/s40168-018-0604-3](https://doi.org/10.1186/s40168-018-0604-3).

18. de Souza H.S., Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016. № 13. P. 13–27.

19. Ahluwalia B., Moraes L., Magnusson M.K., Öhman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2018. № 53. P. 4. doi: [10.1080/00365521.2018.1447597](https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1447597).

20. Stepanov Yu.M., Titova M.V., Klenina I.A., Tatarchuk O.M. Age peculiarities of intestinal microbiocenosis disorders in the patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Гастроентерологія*. 2020. № 54(4). P. 14–20. doi: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216710>.

Отримано/Received 28.04.2022

Рецензовано/Revised 10.05.2022

Прийнято до друку/Accepted 20.05.2022 ■

Information about authors

Yu.M. Stepanov, MD, PhD, DSc, Professor, Director of the State Institution "Institute Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; Chief Specialist of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine in Gastroenterology and Dietetics, Honored Doctor of Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-6721-2468>.

M.V. Stoikevych, PhD, Head of the Department of intestinal diseases, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: stoykevich.marina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6111-7267>.N.S.

I.A. Klenina, PhD, Heads of the research sector, SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: inklenina@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5878-179X>.

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

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 in accordance with the scientific research plan of the Department of Intestinal Diseases of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine". All patients signed an informed consent to participate in this study.

Contribution of authors. Stepanov Yu.M. — concept and design of research; Stoikevych M.V. — selection of patients, processing of clinical data; Klenina I.A. — collection and processing of material, performing of biochemical research on the content of SCFA, statistical processing of material, editing of the article; Tatarchuk O.M. — conducting immunological tests and their analysis, writing an article.

Yu.M. Stepanov, M.V. Stoikevych, I.A. Klenina, O.M. Tatarchuk

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

Relationship between the humoral link of immunity, cytokine regulation with short-chain fatty acids in patients with inflammatory bowel diseases

Abstract. Background. The pathogenesis of chronic inflammatory bowel disease (IBD) is still not fully clarified. Modern research is aimed at studying the state of humoral immunity, production and intestinal absorption of short-chain fatty acids (SCFA). The purpose was to assess the state of the humoral part of immunity, cytokine regulation and the content of short-chain fatty acids in the feces of patients with IBD. **Materials and methods.** The study, which was carried out at the Department of Intestinal Diseases of the Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, involved 34 patients with IBD: group I — those with ulcerative colitis (UC) (n = 25), group II — individuals with Crohn's disease (n = 9). Determination of fecal SCFA, level of CD22+ lymphocytes, immunoglobulins A, M, G, interleukin-10 and TNF- α was determined. **Results.** There was a decrease in the humoral level of immunity, increase in the content

of propionic (C₃) acid (p < 0.001) and a decrease in acetic (C₂) (p < 0.001) and butyric (C₄) (p < 0.001) acids in the coprofiltrate of patients with IBD. The level of TNF- α was significantly higher in patients with mild UC (13.3 times, p < 0.05), in patients with moderate UC (17.4 times, p < 0.05) and in patients with Severe UC (19.4 times, p < 0.05) compared with its level in the control group; it was found that in the group of patients with severe UC there was a significant decrease in the content of butyric acid (C₄) in 2.8 times relative to the control group (p < 0,01). **Conclusions.** In our study, a relationship was established between the level of humoral immunity, cytokine regulation and the content of FFA in feces, which may indicate the participation of intestinal metabolites in the activation of human immunity.

Keywords: shortchain fatty acids; humoral immunity; cytokines; ulcerative colitis; Crohn's disease

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

Сучасні підходи до обрахування нормальної маси тіла людини та взаємозв'язок її змін із захворюваннями органів травлення

Резюме. Актуальність. Останнім часом зріс інтерес до взаємозв'язку між масою тіла та захворюваннями органів травлення людини. Однак досі немає єдиної думки щодо розрахунку ідеальної маси тіла людини та впливу її змін на захворювання шлунково-кишкового тракту. **Матеріали та методи.** Проаналізовано інтернет-ресурси (PubMed, Scopus, Web of Science, Medline та інші) за 1980–2020 рр. **Результати.** Наведено різні формули для діагностики ідеальної маси тіла людини. Проведено порівняльний аналіз сучасних методів оцінки складу тіла. Проаналізовано можливості та переваги використання двоенергетичної рентгенівської денситометрії. Описано плюси та мінуси аналізу біоелектричного імпедансу для оцінки складу тіла. Наведені взаємозв'язки між масою тіла та захворюваннями органів травлення. Показано, що надмірна маса тіла та ожиріння пов'язані з розвитком захворювань травної системи, таких як функціональні розлади шлунково-кишкового тракту, неспецифічні запальні захворювання кишечника, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, стравохід Барретта, рак стравоходу, поліпоз та рак товстої кишки, гепатоцелюлярна карцинома, жовчнокам'яна хвороба, холангіокарцинома, рак підшлункової залози, неалкогольна жирова хвороба печінки та інші. **Висновки.** Існують певні зв'язки між масою тіла та захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Збільшення або втрата маси тіла пацієнта опосередковано можуть свідчити про наявність патології шлунково-кишкового тракту, що необхідно брати до уваги клініцистам при призначенні діагностичних заходів.

Ключові слова: індекс маси тіла; ідеальна маса тіла людини; формули для обрахування ідеальної маси тіла; антропометрія; ожиріння; підвищена і знижена маса тіла; методи дослідження; біоімпедансний аналіз; відсоток жиру тіла; подвійна рентгенівська абсорбціометрія; сономіографія; індикатор об'єму тіла; захворювання органів травлення

Вступ

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), неповноцінне харчування у всіх його проявах включає недостатнє харчування (виснаження, затримка росту та знижена маса тіла), нестачу вітамінів або мінералів, наявність надмірної маси тіла, ожиріння. Так, за даними ВООЗ, від надмірної маси тіла чи ожиріння страждає 1,9 млрд дорослих, у 462 млн людей спостерігається знижена маса тіла. Економічні, соціальні та медичні наслідки глобального тягаря неповноцінного харчування, а також його вплив на розвиток різних захворювань істотні і мають довгостроковий характер, причому як для окремих індивідів та членів їхніх сімей, так і для спільнот та країн у цілому [1].

Для визначення порушення харчування в індивідумі важливою є правильна оцінка його маси тіла з урахуванням особливостей конституції та вікового фактора, однак на сьогодні немає одностайної думки щодо обрахувань ідеальної маси тіла людини.

Матеріали та методи

Аналіз літератури проводився за період 1980–2020 роки за допомогою інтернет-ресурсів за ключовими словами: індекс маси тіла, ідеальна маса тіла людини, формули для обрахування ідеальної маси тіла, антропометрія, ожиріння, підвищена і знижена маса тіла, методи дослідження, біоімпеданс-діагностика, подвійна рентгенівська абсорбціометрія, сономіографія, ін-

Таблиця 1 — Трактовка результатів дослідження індексу маси тіла людини [2]

| Маса тіла | Індекс маси тіла (кг/м ²) |
|--|---------------------------------------|
| Понижена | < 18,5 |
| Нормальна | 18,5 — < 25,0 |
| Підвищена | 25 — < 30,0 |
| Ожиріння, код Е66 за Міжнародною класифікацією хвороб 10 перегляду | |
| 1 ступеня | 30,0 — < 35,0 |
| 2 ступеня | 35,0 — < 40,0 |
| 3 ступеня | ≥ 40,0 |

дикатор об'єму тіла, захворювання органів травлення. Вивчалися джерела, подані англійською, українською та російською мовами.

Методи для обрахування нормальної маси тіла людини

Запропонована значна кількість методів для визначення нормальної маси тіла людини. Найбільш поширеним є індекс маси тіла (ІМТ), тобто індекс Кетле, який вимірюється у кг/м² та розраховується за формулою:

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

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

Вищенаведена формула була уніфікованою та не відрізнялася особливою точністю, тому що інтерпретація показників ІМТ, яка рекомендована ВООЗ, не враховує стать, вік та конституцію (статуру) людини.

Найбільш поширеною є така трактовка отриманих результатів: показник між 18,5 та 25 вважається нормальним, більше або рівний 25 — підвищена маса тіла, а більший або рівний 30 — ожиріння [2].

У той же час були запропоновані й інші підходи до інтерпретації показників ІМТ, у тому числі з урахуванням статі людини (табл. 2) [3].

Як видно з табл. 2, George Bray ще у 1979 році запропонував різні норми ІМТ для чоловіків і жінок. Це обумовлено тим, що статистика багатьох країн показує, що ІМТ у чоловіків вище, ніж у жінок [7]. Крім того, ІМТ є більшим у людей середнього віку, ніж у молодих та літніх людей. Це підтверджується статистикою антропометричних даних стосовно ІМТ, зібраною міністерством охорони здоров'я США [7].

З урахуванням вищевикладеного були запропоновані удосконалені індекси та формули для визначення ідеальної маси тіла з урахуванням віку, конституції людини, статі та інших показників [8–13]. Так, для визначення ідеальної маси тіла був запропонований індекс Брока (маса тіла мінус 100) [8], однак останнім часом використовуються його модифікації з урахуванням будови тіла людини (конституції) і/або статі. Деякі автори вважають, що індекс Брока обчислюється за формулою для людини нормостенічної статури, при астенічному типі отримане значення зменшується на 10 %, а при гіперстенічному, навпаки, збільшується на 10 %. Слід підкреслити, що для визначення будови тіла людини спеціалісти використовують вимірювання зап'ястя у найвужчому місці: для жінок менше ніж 14 см — астенічний тип конституції, від 14 до 18 см — нормостенічний, а більше ніж 18 см — гіперсте-

Таблиця 2 — Порівняння схем інтерпретації ІМТ з урахуванням запропонованих категорій [8]

| Автор запропонованої інтерпретації | Категорія | Маса тіла/зріст у квадраті | Інтерпретація |
|---|---|----------------------------|---|
| George Bray [4] | Жінки | ІМТ > 30 | Ожиріння |
| | | ІМТ > 23,5 | Надлишкова (підвищена) маса тіла |
| | | ІМТ > 18,5 | Норма (англ.: допустима маса тіла = acceptable) |
| | Чоловіки | ІМТ > 30 | Ожиріння |
| | | ІМТ > 25 | Надлишкова маса тіла |
| | | ІМТ > 20 | Норма (англ.: допустима маса тіла = acceptable) |
| John Garrow [5] | Ступінь III | > 40 | |
| | Ступінь II | 30–40 | |
| | Ступінь I | 25–29,9 | |
| | Ступінь 0 | 20–24,9 | |
| Mid-1990s version of Garrow's scheme: R. West [6] | Ступінь 3 | ІМТ > 40 | Тяжке ожиріння |
| | Ступінь 2 | ІМТ 30–40 | Ожиріння |
| | Ступінь 1 | ІМТ 25–29,9 | Надлишкова (підвищена) маса тіла |
| | Ступінь 0 | ІМТ 20–24,9 | Цільова (бажана) маса тіла (desirable weight) |
| | Нижче ступеня 0 (в оригіналі: ungraded) | ІМТ < 20 | Знижена маса тіла |

нічний, для чоловіків ці показники дорівнювали < 17, 17–20 та > 20 см відповідно. До того ж вважається доцільним використовувати спеціальні коефіцієнти для більш точного розрахунку ідеальної маси тіла людини, враховуючи не тільки конституційний тип, але й вік. А саме для людини віком 20–30 років слід відняти 11 % від результату, а після 50 років — додати 6 %. Для астеників віднімають із підсумкового показника 10 %, а для гіперстеніків додають 10 %. Нормостенікам 30–50 років коефіцієнти не додаються й не віднімаються [9, 10].

Окрім вищеописаного індексу Брока, для визначення ідеальної маси тіла використовуються його численні модифікації, наприклад так званий індекс Брока — Бругша, який враховує зріст пацієнта (рис. 1) [10].

Була запропонована формула Лоренца, що враховує не тільки зріст людини, але і її стать (рис. 2) [11].

Слід зазначити, що запропоновано значну кількість індексів для розрахунку нормальної/ідеальної маси тіла: Брейтмана (нормальна маса тіла = зріст [см] • 0,7 – 50 кг), Бернгарда (ідеальна маса тіла = зріст [см] • окружність грудної клітки [см]/240), Ноордена (зріст [см] • 0,42), Татоня = зріст [см] – (100 + (зріст [см] – 100)/20), проста формула Леменса (Lemmens H.J.): $22 \cdot \text{зріст}^2$ (м²) та інші [8–13]. Однак у клінічній практиці найбільш часто використовується ІМТ (індекс Кетле). Слід зазначити, що визначення лише нормальної/ідеальної маси тіла за ІМТ, індексом Брока та іншими формулами не завжди дає об'єктивну картину щодо нутритивного статусу індивідуума. Наприклад, однією з проблем використання ІМТ є той факт, що не враховується співвідношення м'язів та жиру, хоча є поодинокі публікації щодо доцільності використання ІМТ у поєднанні з антропометричними вимірюваннями окружності м'язів плеча та товщини

шкірно-жирової складки над трицепсом, для чого були розроблені спеціальні таблиці з урахуванням вікових та гендерних особливостей [13].

У цілому, незважаючи на поширеність використання ІМТ, усе частіше з'являються публікації та починаються дискусії про неоднозначність його використання як біомаркера поточних відхилень у здоров'ї людини та наявності ожиріння [14]. Деякі автори вважають, що ІМТ застарів, і саме тому останнім часом з'являються наукові роботи, які пропонують інший підхід до обчислення нормальної маси тіла людини, перш за все з урахуванням кількості жирової тканини та її переважної локалізації у конкретної людини. Дійсно, попри поширену думку, надмірній кількості жиру в організмі не завжди відповідає підвищений індекс маси тіла. Саме тому був введений спеціальний термін «normal weight obesity» (NWO), у перекладі з англійської «ожиріння при нормальній вазі тіла», який використовується тоді, коли людина має нормальний індекс маси тіла (< 25 кг/м²), але при цьому спостерігається підвищена кількість жиру в організмі [15].

За літературними даними, кількість людей з NWO досить значна [16]. Наприклад, серед жителів Фінляндії з нормальним ІМТ (за критерієм ВООЗ) не менше ніж 20 % чоловіків і не менше ніж 30 % жінок мають підвищений уміст жиру. Така невідповідність пояснюється малорухливим способом життя, за якого за відсутності надмірної маси за критерієм ІМТ обсяг м'язів недостатній і масу тіла забезпечує жир замість м'язів [16]. Більш того, деякі дослідники вважають, що необхідно створювати на державному рівні нові рекомендації щодо вимірювань розподілу жиру в організмі у літніх осіб, у яких збільшення відсотка жиру через зменшення м'язової тканини негативно позначається на тривалості життя [17].



Рисунок 1 — Індекс Брока — Бругша та його обчислювання



Рисунок 2 — Індекс Лоренца та його обчислювання залежно від статі

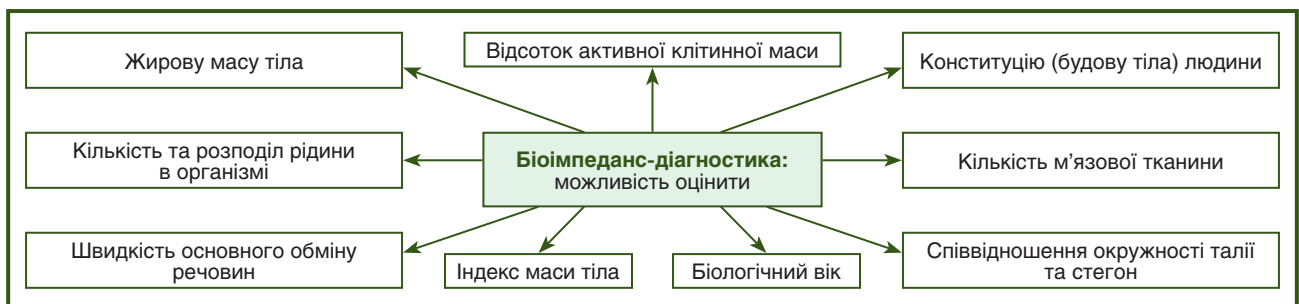


Рисунок 3 — Деякі можливості біоімпеданс-діагностики

Як показують результати міжнародних досліджень, за наявності надлишкової маси тіла жирова тканина може відкладатися переважно на талії (так званий андронний, вісцеральний або абдомінальний тип ожиріння), на стегнах (гіноідний тип ожиріння) [18].

Саме тому був запропонований біоімпедансний аналіз (БІА, синоніми: біоімпеданс-діагностика, біоімпедансометрія), тобто неінвазивний метод діагностики складу тіла, який визначає відсоток жиру, м'язів, рідини та кісткової маси, в основі якого лежить вимірювання імпедансу — електричного опору ділянок тіла — у різних частинах організму [19–21]. Можливості БІА досить широкі, деякі з них наведені на рис. 3.

Даний метод дозволяє оцінити наявність або ризик розвитку різних захворювань, визначити біологічний вік людини, вибрати оптимальний метод корекції маси тіла, проводити моніторинг результатів протягом усього періоду роботи за програмою зниження маси тіла та/або нарощування м'язової маси.

За даними Європейської асоціації клінічного харчування та метаболізму (The European Society of Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN), для оцінки м'язової маси може використовуватися не тільки БІА, але й подвійна рентгенівська абсорбціометрія (DXA або DEXA в англійських джерелах) або комп'ютерна томографія (КТ) [22, 23].

Кожен з методів має свої переваги та недоліки. Деякі дослідники вказують на більшу точність рентгенологічних методів (DEXA або КТ) [38, 39]. Недоліком цих методів є рентген-опромінювання, у той час як БІА, МРТ та ультразвукове дослідження не чинять такого негативного впливу. До того ж не менш значущим є цінний аспект: рентгенологічні дослідження значно дорожчі, ніж БІА. Є окремі дані про використання МРТ та ультразвукового дослідження м'язів людини, переважно для діагностики м'язової дистрофії [24].

На наш погляд, перспективним для дослідження маси тіла та його структури (м'язової та жирової маси тощо) у гастроентерологічних пацієнтів та здорових осіб є використання біоімпедансного аналізу, по-перше, через відносну простоту методики, по-друге, через доступну ціну порівняно з іншими інструментальними методами дослідження, по-третє, через досить значний обсяг отриманої інформації, у-четвертих, завдяки відсутності такого шкідливого фактора, як рентгенологічне опромінення. Усе вищенаведене дає можливість використовувати БІА з метою лікування чи оздоровлення людини (наприклад, при виконанні

фізичних вправ з метою корекції маси тіла та співвідношення м'язової та жирової маси).

Беручи до уваги власний досвід використання БІА (прибор «Таніта») у ДУ «ІГ НАМН України», можна стверджувати, що дана методика є найбільш сучасною та інформативною, оскільки дозволяє не тільки оцінити об'єм жирової частки, але й дослідити м'язову масу, біологічний вік людини, кількість екстрацелюлярної рідини тощо.

У той же час необхідно визнати, що, незважаючи на перевагу більш сучасного визначення маси і складу тіла за допомогою БІА, існують економічно обґрунтовані обмеження у використанні даної методики, перш за все це відсутність відповідної апаратури та навчених спеціалістів у більшості медичних закладів України.

Революційною методикою дослідження форми тіла людини з метою вимірювання ожиріння та прогнозування ризику для здоров'я є використання нової 3D-технології (англ. 3D body shape technology) [25–27]. Для цього був запропонований термін «індикатор об'єму тіла» (англ. «volume body indicator», BVI) для визначення за допомогою 3D-сканера жирової маси тіла та її локалізації. Треба зазначити, що в деяких роботах замість слова «індикатор» використовують «індекс» [27].

Визначення BVI було запропоновано у 2000 році англійською компанією «Select Research» (Бірінгем) як альтернатива ІМТ, яка враховує розподіл кісткової та м'язової маси [26]. На рис. 5 наведений приклад однакового ІМТ з різним розподілом маси тіла, а отже, різним BVI [26].

Даний новітній метод визначення ожиріння, з одного боку, досить дорогий, тому що потребує 3D-сканера, а з іншого — не враховує більшість показників, які обчислюються за допомогою БІА (кількість рідини та кісткової тканини, біологічний вік тощо).

Останнім часом з'являються наукові публікації про можливість використання смартфона для визначення складу тіла та фенотипу людини [28], однак публікації нечисленні і не мають під собою досить ґрунтовної бази необхідних наукових досліджень. Хоча даний підхід з використанням сучасного смартфона рекламується та обґрунтовується деякими вченими для мотивації пацієнтів при проведенні дієтичних заходів [29].

На нашу думку, це лише перші, не зовсім досконалі спроби дослідження, однак у найближчому майбутньому усе може змінитися, і використання смартфонів з метою оцінки статури і складу тіла людини може вийти на зовсім інший, прогресивний рівень. Не виключено

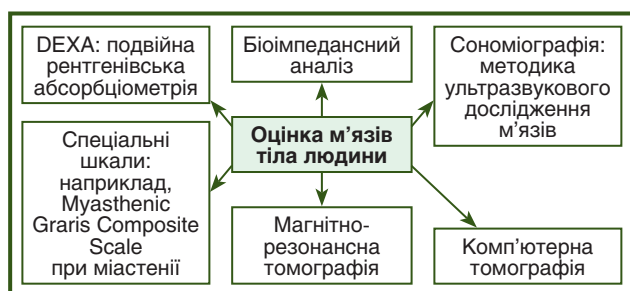


Рисунок 4 — Найбільш поширені методики дослідження м'язової маси тіла

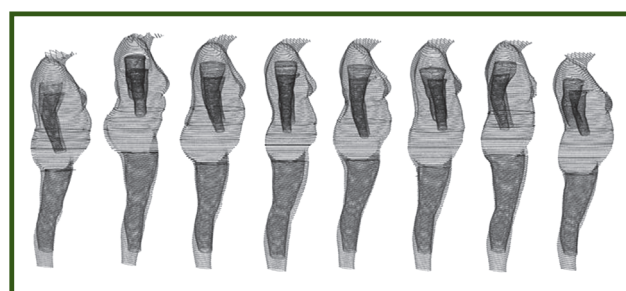


Рисунок 5 — 8 жінок з однаковим ІМТ (ІМТ = 30), однак з різним BVI [26]

додавання функції 3D-зображення у майбутні смартфони і моделювання за допомогою низки фотографій зображення конкретної людини у 3D-вимірі з інтерпретацією отриманих даних.

На сьогодні беззаперечно одне: у вивченні будови тіла людини пройдено досить складний шлях від дещо примітивного аналізу (тобто від ІМТ) до більш складного (тобто до імпедансної діагностики, 3D-технологій, МРТ, КТ тощо).

Деякі взаємозв’язки між масою тіла та захворюваннями органів травлення

Зараз значна увага приділяється вивченню взаємозв’язків між масою тіла людини, її статурою та можливим розвитком патології органів травлення [30–50].

Є досить цікаві дані щодо взаємозв’язків між масою тіла та захворюваннями органів травлення (рис. 6).

Існують хвороби органів травлення, одним із ключових симптомів яких є зниження маси тіла: целиакія (без дотримання безглютенової дієти), пухлини (на пізніх стадіях), хвороба Крона і неспецифічний виразковий коліт (особливо при тяжкому перебігу та загостренні хвороби), ахалазія кардії (при 3–4 стадії) тощо [30, 32, 33].

У той же час відомо, що надмірна маса тіла та ожиріння сприяють розвитку захворювань органів травлення: функціональних розладів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), запальних захворювань кишечника, панкреатиту, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, стравоходу Барретта, раку стравоходу, поліпозу та раку товстої кишки, неалкогольної жирової хвороби пе-

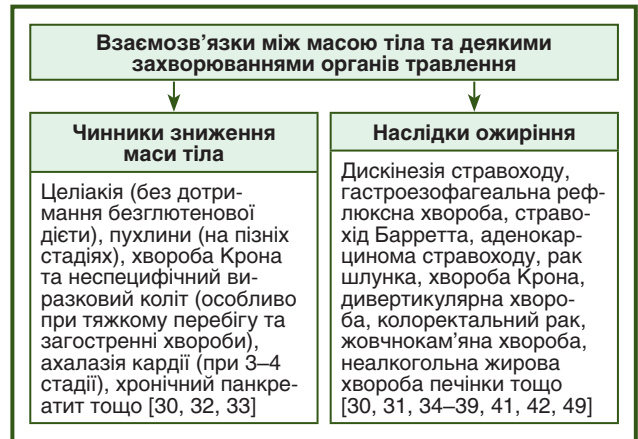


Рисунок 6 — Взаємозв’язки між масою тіла та захворюваннями органів травлення

чінки, гепатоцелюлярної карциноми, жовчнокам’яної хвороби, холангіокарциноми, раку підшлункової залози тощо [30, 31, 34–39].

За даними A.G. Renehan et al., ІМТ позитивно корелює з ймовірністю появи злоякісних пухлин [35]. Дослідники встановили, що у чоловіків збільшення ІМТ на 5 кг/м² було вірогідно пов’язане з аденокарциномою стравоходу (OR (odds ratio, тобто відношення шансів) дорівнювало 1,52, p < 0,0001) та товстої кишки (OR = 1,24, p < 0,0001), а у жінок — з онкологією жовчного міхура (OR = 1,59, p = 0,04) та аденокарциномою стравоходу (OR = 1,51, p < 0,0001).

T. Surdea-Blaga et al. вказують на позитивну кореляцію між ІМТ та ГЕРХ [36], до того ж, за даними деяких

Таблиця 3 — Деякі механізми взаємозв’язків між ожирінням та захворюваннями шлунково-кишкового тракту [31]

| Фактор | Механізм | Гастроінтестинальні захворювання | Літературне джерело |
|--|---|---|---|
| Механічний | Підвищення черевного тиску Розслаблення нижнього стравохідного сфінктера Підвищення ризику виникнення гриж діафрагми | Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба Дивертикулярна хвороба | Pandolfino J.E. et al., 2006 [40] Ze E.Y. et al., 2017 [41] Mashayekhi R. et al., 2018 [42] |
| Онкогенний | Вивільнення вісцеральним жиром пропухлинних факторів | Гастроінтестинальна онкологія | Lauby-Secretan B. et al., 2016 [43] Larsson S.C. et al., 2007 [44] |
| Харчовий | Підвищена чутливість до харчових подразників Модуляція кишкових моторних рефлексів Пригнічення перистальтики тонкої кишки та затримка кишкового газотранзиту Посилення шлунково-колікового рефлексу Модуляція складу мікробіоти | Синдром подразненого кишечника Функціональна диспепсія Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба | Stewart J.E. et al., 2011 [45] Cong H. et al., 2018 [46] |
| Запальний (неспецифічне запалення) | Вивільнення вісцеральним жиром прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини й інтерлейкін-1 та -6 | Запальні захворювання кишечника Панкреатит Неалкогольна жирової хвороба печінки | Staley C. et al., 2017 [47] Kredel L. et al., 2014 [48] Khatua B. et al., 2017 [49] |
| Адипокіни (Adipocytes-released peptides) | Контроль моторики ШКТ | Моторні гастроінтестинальні розлади | Feinle-Bisset C. et al., 2016 [50] |

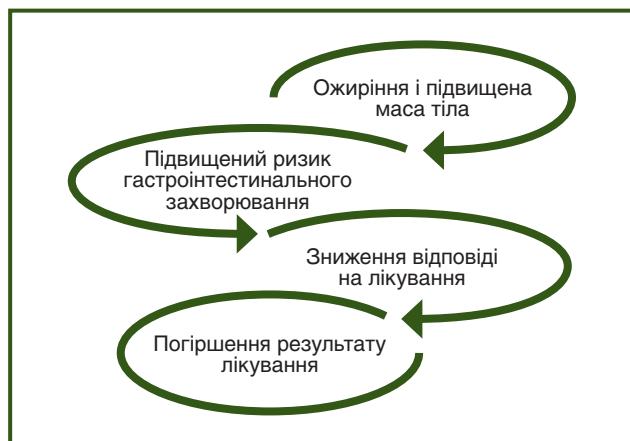


Рисунок 7 — Зв'язок між ожирінням та підвищеною масою тіла при шлунково-кишковому захворюванні і погіршеним клінічним результатом [31]

авторів, існує позитивний зв'язок між втратою маси тіла та зменшенням кількості симптомів ГЕРХ [37].

К. Bhaskaran et al. встановили, що збільшення ІМТ на кожні 5 кг/м² лінійно асоціювалося з підвищеним ризиком раку жовчного міхура (відношення ризиків (hazard ratio) дорівнювало 1,31 при довірчому інтервалі 1,12–1,52; $p < 0,0001$) [38].

З підвищеною масою тіла та ожирінням тісно пов'язана неалкогольна жирова хвороба печінки* [39].

Дані про деякі механізми впливу ожиріння на розвиток патології ШКТ наведені у табл. 3 [31].

Як видно з табл. 3, існують досить складні механізми, які призводять до формування патології ШКТ при ожирінні. Слід зазначити, що немає одностайної думки стосовно механізмів етіопатогенезу всіх наведених захворювань. Саме тому на сьогодні продовжуються наукові дослідження, присвячені впливу ожиріння на розвиток патології ШКТ.

С. Emerenziani et al. вважають, що ожиріння та підвищена маса тіла не тільки підвищують ризик захворювань ШКТ, але й досить часто призводять до погіршення результатів лікування (рис. 7) [31].

На думку С.М. Ткача із співавт., зростання частоти захворювань органів ШКТ серед населення західноєвропейських країн може бути обумовлене поширеністю ожиріння, насамперед вісцерального, що впливає на розвиток гастроентерологічних захворювань [30]. Саме тому ці дослідники вважають, що у всіх пацієнтів зі скаргами з боку ШКТ, крім обчислення ІМТ, необхідно визначення наявності вісцерального ожиріння за допомогою вимірювання окружності талії [30]. Безумовно, ця рекомендація науково обґрунтована і доцільна для виконання лікарями, особливо поліклінічної ланки, а також у стаціонарах за відсутності інших можливостей.

Водночас слід зазначити, що на сьогодні доцільно використовувати існуючі більш сучасні та досить доступні методи діагностики ожиріння, у тому числі ві-

* Діагноз на даний момент дискусійний: за кордоном усе частіше її називають «metabolic dysfunction associated fatty liver disease», тобто «метаболічна дисфункція, асоційована з жировою хворобою печінки».

сцерального, та інші значущі показники, наприклад, за допомогою прибору для біоімпеданс-діагностики «Таніта», який з успіхом використовується в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» у хворих з патологією ШКТ. До того ж, на нашу думку, біоімпедансну діагностику доцільно проводити не тільки з метою визначення складу жирової/м'язової частки та інших показників, а й використовувати в процесі нутритивної корекції виявлених змін.

Таким чином, зміни маси тіла повинні братися до уваги клініцистом як маркери можливої патології ШКТ, а її нормалізація внаслідок лікування може свідчити про адекватну терапію даних захворювань.

Висновки

1. Не існує єдиної думки щодо методів визначення нормальної маси тіла та будови тіла людини. Для кожного з них (DEXA, БІА, МРТ, сономіографія, визначення індикатора об'єму тіла за допомогою 3D-технології тощо) існують переваги та недоліки.

2. На сьогодні діагностику маси тіла (з визначенням складу жирової та м'язової частки тощо) та подальшу нутритивну корекцію доцільно проводити за допомогою БІА.

3. Збільшення або зниження маси тіла у пацієнта може опосередковано свідчити про наявність патології ШКТ, що, безумовно, повинно братися до уваги клініцистом при призначенні обстежень і адекватного лікування.

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

Інформація про фінансування. Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Внесок авторів у роботу над статтею. Степанов Ю.М. — концепція та дизайн статті; Демешкіна Л.В. — пошук та аналіз наукових джерел, написання статті; Ягмур В.Б. — редагування тексту та літературних джерел; Меланіч С.Л. — редагування тексту та літературних джерел; Кіслова Р.М. — редагування тексту та літературних джерел.

Список літератури

1. Malnutrition. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition> (дата звернення: 10.03. 2022).
2. Defining Adult Overweight & Obesity. URL: https://www.cdc.gov/obesity/basics/adult-defining.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fobesity%2Fadult%2Fdefining.html (дата звернення: 10.03. 2022).
3. Fletcher I. Defining an epidemic: the body mass index in British and US obesity research 1960-2000. *Sociol Health Illn.* 2014. Vol. 36, No 3. P. 338-53. doi: 10.1111/1467-9566.12050.
4. Bray G.A. Overweight is risking fate: definition, classification, prevalence and risks. *Annals New York Academy of Science.* 1987. Vol. 499, No 1. P. 14-28.
5. Garrow J.S. *Treat obesity seriously. a clinical manual.* Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1981. Vol. 44. P. 119-120.

6. West R. Obesity. Office of Health Economics Monographs on Current Health Issues, no 112. London: Office of Health Economics, 1994. P. 38-43.
7. Anthropometric Reference Data for Children and Adults: United States, 2007–2012. URL: https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_11/sr11_252.pdf (дата звернення: 10.03. 2022).
8. The use of Broca index to assess cut-off points for overweight in adults: A short review / Laurent I. et al. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020. Vol. 21, No 4. P. 521-526. doi: 10.1007/s11154-020-09566-5.
9. Докладно про індекси маси тіла. Як розрахувати ідеальну вагу за формулою Брока. Що таке індекс Брока. URL: https://forumdemo-ru.translate.google.com/translate/uk/care/podrobno-ob-indeksah-massy-tela-kak-rasschitat-idealnyi-ves-po-formule-broka/?_x_tr_sl=uk&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=sc (forumdemo-ru.translate.google) (дата звернення: 06.04. 2022).
10. Антропометрія Оцінка фізичного розвитку. Оціночні індекси. URL: <https://yogagorod.ru/uk/antropometriya-ocenka-fizicheskogo-razvitiya-ocenochnye-indeksy/> (дата звернення: 06.04. 2022).
11. Три формули, які допоможуть дізнатись свою ідеальну вагу. URL: <https://gsminfo.com.ua/55416-try-formuly-yaki-dopomozhut-diznatys-svoyu-idealnu-vagu.html> (дата звернення: 06.04. 2022).
12. Lemmens H.J., Brodsky J.B., Bernstein D.P. Estimating ideal body weight — a new formula. *Obes Surg*. 2005. Vol. 15(7). P. 1082-3. doi: 10.1381/0960892054621350. PMID: 16105412.
13. Мартиросов Э.Г., Николаев Д.В., Руднев С.Г. Технологии и методы определения состава тела человека. М.: Наука, 2006. 248 с.
14. Alasagheirin M.H., Clark M.K., Ramey S.L., Grueskin E.F. Body mass index misclassification of obesity among community police officers. *AAOHN J*. 2011. Vol. 59, No 11. P. 469-75. doi: 10.3928/08910162-20111017-01.
15. Wijayatunga N.N., Dhurandhar E.J. Normal weight obesity and unaddressed cardiometabolic health risk — a narrative review. *Int J Obes (Lond)*. 2021. Vol. 45, No 10. P. 2141-2155. doi: 10.1038/s41366-021-00858-7.
16. Dietary and lifestyle characteristics associated with normal-weight obesity: the National FINRISK 2007 Study / S. Männistö et al. *Br J Nutr*. 2014. Vol. 111, No 5. P. 887-94. doi: 10.1017/S0007114513002742.
17. Chang S.H., Beason T.S., Hunleth J.M., Colditz G.A. A systematic review of body fat distribution and mortality in older people. *Maturitas*. 2012. Vol. 72, No 3. P. 175-91. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.04.004.
18. Forte R., Pesce C., De Vito G., Boreham C.A. The Body Fat-Cognition Relationship in Healthy Older Individuals: Does Gynoid vs Android Distribution Matter? *J Nutr Health Aging*. 2017. Vol. 21, No 3. P. 284-291. doi: 10.1007/s12603-016-0783-1.
19. Obuchowska A., Standyło A., Kimber-Trojnar Ż., Leszczyńska-Gorzela B. The Possibility of Using Bioelectrical Impedance Analysis in Pregnant and Postpartum Women. *Diagnostics (Basel)*. 2021. Vol. 11, No 8. P. 1370. doi: 10.3390/diagnostics11081370.
20. Sergi G., De Rui M., Stubbs B., Veronese N., Manzato E. Measurement of lean body mass using bioelectrical impedance analysis: a consideration of the pros and cons. *Aging Clin Exp Res*. 2017. Vol. 29, No 4. P. 591-597. doi: 10.1007/s40520-016-0622-6.
21. Ward L.C. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation. *Eur J Clin Nutr*. 2019. Vol. 73, No 2. P. 194-199. doi: 10.1038/s41430-018-0335-3.
22. Scafoglieri A., Clarys J.P. Dual energy X-ray absorptiometry: gold standard for muscle mass? *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018. Vol. 9, No 4. P. 786-787. doi: 10.1002/jcsm.12308.
23. Sims D., Onambélé-Pearson G., Burden A., Payton C., Morse C. Whole-body and segmental analysis of body composition in adult males with achondroplasia using dual X-ray absorptiometry. *PLoS one*. 2019. Vol. 14, No 3. e0213806. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213806>.
24. Value of muscle magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of muscular dystrophies related to the dystrophin-glycoprotein complex / Z. Xie et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2019. Vol. 14, No 1. P. 250. doi: 10.1186/s13023-019-1242-y.
25. Chiu C.Y., Pease D.L., Fawcner S., Sanders R.H. Automated body volume acquisitions from 3D structured-light scanning. *Comput Biol Med*. 2018. Vol. 1, No 101. P. 112-119. doi: 10.1016/j.compbiomed.2018.07.016.
26. Індекс об'єму тіла. URL: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%98%D0%BD%D0%B4%D0%B5%D0%BA%D1%81_%D0%BE%D0%B1%D1%8A%D1%91%D0%BC%D0%B0_%D1%82%D0%B5%D0%BB%D0%B0 (дата звернення: 10.02. 2022).
27. Muralidhara D.V. Come 2020! Welcome body volume index!! Bye bye body mass index!!! Review Article *Integr Obesity Diabetes*. 2015. Vol. 1, No 1. P. 26-27. doi: 10.15761/IOD.1000106.
28. Farina G.L., Spataro F., De Lorenzo A., Lukaski H. A Smartphone Application for Personal Assessments of Body Composition and Phenotypin. *Sensors (Basel)*. 2016. Vol. 16, No 12. P. 2163. doi: 10.3390/s16122163.
29. Smartphone Applications for Promoting Healthy Diet and Nutrition: A Literature Review / Coughlin S.S. et al. *J Food Nutr*. 2015. Vol. 2, No 3. P. 021. PMID: 26819969; PMCID: PMC4725321.
30. Ткач С.М., Онищук Л.О., Чеведа Т.В. Гастроэнтерологические осложнения ожирения. *Гастроэнтерологія. Гепатологія. Колопроктологія (Тематичний номер)*. 2017. Т. 3, № 45. С. 51-53.
31. Role of Overweight and Obesity in Gastrointestinal Disease / S. Emerenziani et al. *Nutrients*. 2019. Vol. 12, No 1. P. 111. doi: 10.3390/nu12010111.
32. Weight loss in achalasia is determined by its phenotype / D.A. Patel et al. *Dis Esophagus*. 2018. Vol. 31, No 9. doi: 10.1093/dote/doy046. PMID: 29788157.
33. Precision Promise Consortium. Pancreas Cancer-Associated Weight Loss / A.E. Hendifar et al. *Oncologist*. 2019. Vol. 24, No 5. P. 691-701. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0266.
34. Camilleri M., Malhi H., Acosta A. Gastrointestinal Complications of Obesity. *Gastroenterology*. 2017. Vol. 152, No 7. P. 1656-1670. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.052.
35. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies / A.G. Renehan et al. *Lancet*. 2008. Vol. 371, No 9612. P. 569-78. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X.
36. Surdea-Blaga T., Negrutiu D.E., Palage M., Dumitrascu D.L. Food and Gastroesophageal Reflux Disease. *Curr Med Chem*. 2019. Vol. 26, No 19. P. 3497-3511. doi: 10.2174/0929867324666170515123807.
37. Weight loss and waist reduction is associated with improvement in gastroesophageal disease reflux symptoms: A longitudinal study

of 15 295 subjects undergoing health checkups / S.K. Park et al. *Neurogastroenterol Motil.* 2017. Vol. 29, No 5. doi: 10.1111/nmo.13009.

38. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5-24 million UK adults / K. Bhaskaran et al. *Lancet.* 2014. Vol. 384, No 9945. P. 755-65. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60892-8.

39. Sarwar R., Pierce N., Koppe S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2018. Vol. 11. P. 533-542. doi: 10.2147/DMSO.S146339.

40. Obesity: A challenge to esophago-gastric junction integrity / J.E. Pandolfino et al. *Gastroenterology.* 2006. Vol. 130. P. 639-649. doi: 10.1053/j.gastro.2005.12.016.

41. Ze E.Y., Kim B.J., Kang H., Kim J.G. Abdominal Visceral to Subcutaneous Adipose Tissue Ratio is Associated with Increased Risk of Erosive Esophagitis. *Dig. Dis. Sci.* 2017. Vol. 62. P. 1265-1271. doi: 10.1007/s10620-017-4467-4.

42. Obesity, but Not Physical Activity, is Associated with Higher Prevalence of Asymptomatic Diverticulosis / R. Mashayekhi et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018. Vol. 16. P. 586-587. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.005.

43. Body fatness and cancer-viewpoint of the IARC Working Group / B. Lauby-Secretan et al. *N Engl J Med.* 2016. Vol. 8. P. 794-798. doi: 10.1056/NEJMSr1606602.

44. Larsson S.C., Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2007. Vol. 86. P. 556-565. doi: 10.1093/ajcn/86.3.556.

45. Marked differences in gustatory and gastrointestinal sensitivity to oleic acid between lean and obese men / J.E. Stewart et al. *Am J Clin Nutr.* 2011. Vol. 93. P. 703-711. doi: 10.3945/ajcn.110.007583.

46. High-Fat Diet Induces Dysbiosis of Gastric Microbiota Prior to Gut Microbiota in Association With Metabolic Disorders in Mice / H. Cong et al. *Front Microbiol.* 2018. Vol. 9. P. 639. doi: 10.3389/fmicb.2018.00639.

47. Staley C., Weingarden A.R., Khoruts A., Sadowsky M.J. Interaction of gut microbiota with bile acid metabolism and its influence on disease states. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2017. Vol. 101, No 1. P. 47-64. doi: 10.1007/s00253-016-8006-6.

48. Kredel L., Batra A., Siegmund B. Role of fat and adipokines in intestinal inflammation. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014. Vol. 30, No 6. P. 559-65. doi: 10.1097/MOG.000000000000116.

49. Khatua B., El-Kurdi B., Singh V.P. Obesity and pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017. Vol. 33, No 5. P. 374-382. doi: 10.1097/MOG.0000000000000386.

50. Feinle-Bisset C. Upper gastrointestinal sensitivity to meal-related signals in adult humans — relevance to appetite regulation and gut symptoms in health, obesity and functional dyspepsia. *Physiol Behav.* 2016. Vol. 162. P. 69-82. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.03.021.

Отримано/Received 05.05.2022

Рецензовано/Revised 20.05.2022

Прийнято до друку/Accepted 27.05.2022 ■

Information about authors

Stepanov Yu.M., MD, PhD, Professor, the Head of the State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Honored Doctor of Ukraine, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6721-2468>

Demeshkina L.V., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of the Diseases of Stomach and Duodenum, Dietetics and Clinical Nutrition, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7301-1857>

Yagmur V.B., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of the Diseases of Liver and Pancreas, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1738-4624>

Melanich S.L., MD, PhD, Senior Researcher of the Department of the Diseases of Liver and Pancreas, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-3756-8882>

Kislova R.M., MD, Junior Researcher of the Department of minimally-invasive endoscopic interventions and instrumental diagnostics, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7169-8942>

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

Funding information. The work is performed in accordance with the research plan of State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine".

Contribution of authors. Stepanov Yu.M. — concept and design of the article; Demeshkina L.V. — the search and analysis of the scientific articles, article writing; Yagmur V.B. — article and reference editing; Melanich S.L. — article and reference editing; Kislova R.M. — article and reference editing.

Yu.M. Stepanov, L.V. Demeshkina, V.B. Yagmur, S.L. Melanich, R.M. Kislova
State Institution "Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Modern approaches to the calculation of ideal body weight and the association of its changes with digestive system diseases

Abstract. Background. There has been growing interest in the relationship between body mass and digestive diseases. There is no consensus on the calculation of the ideal human weight and the effect of its changes on gastrointestinal diseases. **Materials and methods.** The Internet resources (PubMed, Scopus, Web of Science, Medline, and others) were analyzed for the period 1980–2020. **Results.** Various proposed formulas for diagnosing the ideal human weight are presented. The comparison of modern different methods to estimate body composition was done. The possibilities and benefits of using of bioelectrical impedance analysis were presented. The pros and cons of dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) for body composition assessment was described. The relationship between body mass and digestive diseases was presented. Overweight and obesity was shown to be associated with the develop-

ment of diseases of the digestive system: functional disorders of the gastrointestinal tract, inflammatory bowel disease, gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, esophageal cancer, polypoid and colon cancer, hepatocellular carcinoma, gallstone disease, cholangiocarcinoma, pancreatic cancer, non-alcoholic fatty liver disease, and others. **Conclusions.** There are some associations between body mass and digestive diseases. Patient's weight gain or loss may indirectly indicate the presence of gastrointestinal pathology, which must be taken into account by the clinician for diagnostic approach.

Keywords: body mass index; ideal body weight; weight formulas; anthropometry; obesity; overweight; loss weight; bioelectric impedance analysis; body fat percentage; double X-ray absorptiometry; somniography; body volume indicator; digestive diseases

Тези науково-практичної конференції з міжнародною участю «Х наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології» (16–17 червня 2022 р., м. Дніпро, Україна)

Антоненко П.П., Милостивий Р.В.
Дніпровський державний аграрно-економічний
університет, м. Дніпро, Україна

Ефективність препарату на рослинній основі за токсичного CCl₄-індукованого гепатиту у щурів

Мета: оцінити гепатопротекторну ефективність препарату на рослинній основі у щурів на тлі токсичного гепатиту, викликаного введенням тетрахлорметану (CCl₄).

Матеріали та методи. За основу взята модель токсичного ураження печінки CCl₄. Дослід проведено на статевозрілих нелінійних самцях білих щурів 6-місячного віку із масою 0,17–0,18 кг. Контрольній групі щурів (n = 36) моделювали CCl₄-гепатит упродовж 30 діб. І дослідна група на тлі токсичного гепатиту отримувала фітопрепарат у дозі 0,03/100 г маси тіла щоденно. Препарат у своєму складі містив екстракт з трави грициків звичайних, екстракт з квітів цмину піщого, екстракт з квітів пижма звичайного, настоянку з м'яти перцевої, настоянку з коренів валеріани лікарської та з листя беладони звичайної. У плазмі крові визначали вміст β-ліпопротеїдів, активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази (ЛФ); у гомогенатах печінки — вміст загальних білків, оксипроліну (ОП).

Результати. Механізми гепатотоксичної дії CCl₄ пов'язані з розвитком некрозу, інфільтрації печінки, жирової дистрофії та апоптозу гепатоцитів. Відмічалось зростання активності ЛФ у щурів за дії токсичного агента в 1,7–3,9 рази (p = 0,031–0,0004). Концентрація β-ліпопротеїдів сироватки крові в I дослідній групі на 14 добу знижувалась на 35 % (p = 0,0073) і на 30 добу вона була меншою за контроль на 26 % (p = 0,049). На 7 добу після введення CCl₄ відмічалась підвищена концентрація ОП. У групі контролю він був вищим на 54 %

(p = 0,0004), ніж у щурів дослідної групи. На 14 добу концентрація його зростала у щурів усіх груп, однак була нижчою на 18 % (p = 0,021), ніж у контролі. Тенденція щодо зниження вмісту ОП у гомогенатах тканин печінки відзначалася в обох групах, причому лише в дослідній групі тварин він знаходився на рівні інтактних тварин. Значне зростання АЛТ в 2,4–2,6 рази на тлі CCl₄ може свідчити про розвиток гепатоцелюлярної недостатності, цитолітичного синдрому та біліарної обструкції. Вірогідної різниці між активністю АЛТ і АСТ не спостерігалось, за винятком АЛТ у щурів за дії фітопрепарату — вона була нижчою на 30 добу експерименту на 33 % (p = 0,0012), ніж у контролі.

Висновок. За умов CCl₄-гепатиту у тварин відбувався розвиток гепатоцелюлярної недостатності, холестази, дегенеративні зміни у печінці; це підтверджується біохімічними показниками плазми крові та її гомогенатів. Застосування фітопрепарату у тварин сприяло нормалізації низки біохімічних показників.

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

Етапність лікування ускладнень гриж стравохідного отвору діафрагми

Мета: підвищення ефективності хірургічного лікування хворих з ускладненнями ГСОД.

Матеріали та методи. У відділі хірургії органів травлення ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» за період 2017–2022 рр. обстежено та проведено хірургічне лікування у 34 хворих з діагнозом ГСОД. Чоловіків — 12, жінок — 22. Середній вік 52,3 ± 3,6 року (25–68 років). Усім хворим проведено рентгенологічне,

ендоскопічне і манометричне дослідження та виконано хірургічне лікування.

Результати. Згідно з Лос-Анжелеською класифікацією при ГСОД та ГЕРХ діагностовано рефлюкс-езофагіт ступеня А у 14 (41,2 %) хворих, ступеня В — у 20 (58,8 %) хворих. У 8 (23,5 %) хворих виявлені виразки стравоходу, у 3 (8,8 %) — стриктура стравоходу, у 4 (11,7 %) — стравохід Барретта. Усім хворим проведено етапне лікування. Етапність лікування при ГСОД та ГЕРХ з рефлюкс-езофагітом у поєднанні з виразкою стравоходу (n = 8): I етап — консервативна терапія, II етап — антирефлюксне хірургічне лікування лапароскопічним методом. Етапність лікування при пептичній стриктурі стравоходу (n = 3): I етап — консервативна терапія з ендоскопічним скринінгом, II етап — балонна гідродилатація стриктури стравоходу, III етап — антирефлюксне хірургічне лікування лапароскопічним методом. Етапність лікування при ГСОД та ГЕРХ у поєднанні зі стравоходом Барретта (верифікація діагнозу за НВІ-ендоскопією та гістологічним дослідженням, n = 4): I етап — аргоноплазмава абляція зміненої слизової оболонки стравоходу, II етап — антирефлюксне хірургічне лікування лапароскопічним методом. Лапароскопічно виконано кардіокруорофатію з гастроплікацією за розробленим новим способом — у 24 (70,6 %) хворих, круорофатію з фундоплікацією за Nissen-Rosetti — у 7 (20,6 %), з фундоплікацією за Toupet — у 2 (5,9 %), з фундоплікацією за Dor — у 1 (2,9 %) хворого. У віддаленому післяопераційному періоді після застосування розробленого нового способу антирефлюксної операції відмічено лише анатомічні рецидиви (n = 4), що не потребують повторних операцій, тоді як після круорофатії з фундоплікацією за Nissen-Rosetti відмічено істинні (n = 2) та функціональні (n = 3) рецидиви.

Висновки. Застосування етапного лікування у хворих з ускладненнями ГСОД і запропонованого способу антирефлюксного хірургічного лікування забезпечує усунення патологічних змін при ГСОД, відновлює фізіологічну кардію, зберігаючи анатомічні взаємовідносини діафрагми і зони стравохідно-шлункового переходу. У віддаленому післяопераційному періоді запропонований спосіб зменшує можливість розвитку неспроможності фізіологічної кардії, виникнення істинних і функціональних рецидивів ГСОД.

Бабій О.М., Шевченко Б.Ф., Пролом Н.В., Коненко І.С., Гончар Г.В.

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

Новітній підхід до органозберігаючого втручання при холецистолітазі в поєднанні з внутрішньоміхуровою папілярно-тубулярною неоплазією: клінічний випадок

Клінічний випадок. Історія хвороби: 52-річна жінка, ІМТ 32, надійшла в клініку з безсимптомним холецистолітазом (ХЛ) тривалістю 4,5 року. Під час огляду ознак цитолізу, холестазу, активного запалення не

виявлено. При сонографії жовчний міхур (ЖМ) без ознак запалення, товщина стінки 2,4 мм, у порожнині ЖМ 4 рухливих жовчних камені розміром 8–12 мм. Моторно-евакуаторна функція ЖМ на 30 хв становить 53,0 % — нормотонія, помірна гіпокінезія. Утворення каменів у ЖМ та нестабільна маса тіла відзначаються після тотальної гістеректомії з додатками та тривалого курсу замісної гормональної терапії. Основний діагноз: холецистолітаз. Зважаючи на фобію втрати органів та активне прагнення зберегти ЖМ, хворій запропоновано альтернативний метод лікування ХЛ — ендолапароскопічну холецистолітотомію (ЕЛХЛТ). При ревізії органів черевної порожнини у дні ЖМ діагностовано знахідку — підсерозне рухоме утворення округлої форми діаметром 20 мм. Виконано прецизійну енуклеацію. Експрес-цитологія — високий циліндричний епітелій без злоякісного росту. Виконана ЕЛХЛТ з ендоскопічною ревізією порожнини ЖМ, інтракорпорально накладено шов атравматичним матеріалом з ниткою, що розсмоктується. Гістологія утворення — інтрахольцистозна папілярно-тубулярна неоплазма. Призначено курс УДХК, таурохолатів. У віддаленому післяопераційному періоді через 7 міс. пацієнтка клінічно з безсимптомним перебігом, при сонографії порожнина ЖМ гомогенна, моторно-евакуаторна функція на 50 хв становить 50,2 % — нормотонія, помірна гіпокінезія.

Обговорення. За стандартних підходів при безсимптомному перебігу ХЛ проводять динамічне спостереження або профілактично лапароскопічну холецистектомію, при новоутворенні ЖМ — тільки холецистектомію. Альтернативне застосування ЕЛХЛТ у поєднанні з енуклеацією доброякісного новоутворення виявилось ефективним методом лікування хворої. Запобігання ризику рецидиву ХЛ сприяє динамічний сонографічний скринінг ЖМ із застосуванням холелітичних препаратів при появі сладж-синдрому на тлі гіпохолестеринової дієти.

Висновок. При безсимптомному перебігу ХЛ у поєднанні з доброякісним новоутворенням вдається зберегти ЖМ та успішно запобігти рецидиву каменеутворення у віддалені терміни спостереження.

Ващенко А.О., Шевченко Т.М., Вінніков А.І., Воронкова О.С.

Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара, м. Дніпро, Україна

Чутливість до антибіотиків біоплівкоутворюючих штамів стафілококів, що виділені з ШКТ при дисбіозі

Мета: дослідити стійкість до антибіотиків біоплівкоутворюючих штамів *Staphylococcus aureus*, що виділені з фекалій осіб з дисбіотичними порушеннями шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

Матеріали та методи. Дослідження проводили на базі бактеріологічного відділу Центру лабораторної медицини «ВІС-Медик» (м. Дніпро). Усього обстежено 48 зразків фекалій. Виділення та ідентифікацію стафіло-

коків здійснювали загальноприйнятими методами [1], визначення чутливості до антибіотиків проводили відповідно до рекомендацій CLSI [2]. Здатність до утворення біоплівки виявляли за методикою [3].

Результати. При визначенні видової приналежності штамів стафілококів, виділених при дисбіозі ШКТ людини, встановлено, що стафілококи були присутні у 41 (85,4 %) зразку у кількості понад 10^3 КУО/г. З них переважна більшість штамів — 29 (70,7 %) — була ідентифікована як приналежні до виду *S. aureus*, *S. epidermidis* виявлені у 7 (17,1 %) випадках, *S. saprophyticus* — у 4 (9,8 %) випадках, *Staphylococcus* spp. — в 1 (2,4 %) випадку. Здатними до утворення біоплівки виявилися всі штами *S. epidermidis* та *S. saprophyticus*, штам ідентифікований як *Staphylococcus* spp. та 25 штамів *S. aureus*. Вивчення чутливості до антибіотиків біоплівкоутворюючих штамів стафілококів (37 штамів) показало, що мали місце наступні показники: оксацилін — 59,5 % чутливі, гентаміцин — 73,0 %, азитроміцин — 86,5 %, доксициклін — 64,9 %, ципрофлоксацин — 83,8 %, кліндаміцин — 75,7 %.

Висновки. У дослідженнях виявлено досить високий відсоток чутливих до антибіотиків штамів стафілококів. Найбільш ефективними виявилися азитроміцин та ципрофлоксацин, але у той же час виявлено різноманітність у чутливості різних штамів до різних препаратів, що вказує на необхідність обов'язкового моніторингу чутливості перед призначенням лікування для досягнення максимального рівня його ефективності.

Список літератури

1. *Руководство по медицинской микробиологии: в 3 кн. Кн. 1: Общая и санитарная микробиология. Под ред. Лабинской А.С., Волиной Е.Г. М.: Бином, 2008. 1080 с.*
2. *CLSI Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically (2018). 11th ed. CLSI standart M07. Clinical and Laboratory Standarts Institute, Wayne, PA, 13 p.*
3. *Stapanovic S., Vukovic D., Dakic I., Savic B., Svabic-Vlahovic M. A modified microtiter-plate test for quantification of staphylococcal biofilm formation. Journal of Microbiological Methods. 2000. 40 (2). P. 175-179.*

Гайдар Ю.А., Милостива Д.Ф.,
Стойкевич М.В.

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

Склад запального інфільтрату та морфометричні показники слизової оболонки товстого кишечника при різних формах тяжкості неспецифічного виразкового коліту

Мета: проаналізувати склад запального інфільтрату слизової оболонки кишечника та морфометричні показники при різних формах тяжкості неспецифічного виразкового коліту (НВК).

Матеріали та методи. Проведено гістологічне та морфометричне дослідження біопатів слизової обо-

лонки кишечника у 55 пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом. Пацієнти були розподілені за ступенем тяжкості перебігу захворювання: легкий ступінь — $n = 11$; середній ступінь — $n = 39$; тяжкий ступінь — $n = 5$. Забарвлювали зрізи колонобіопатів гематоксилін-еозином та досліджували мікроскопічно. З морфометричних показників досліджували висоту епітелію крипт, глибину крипт, висоту поверхневого епітелію та товщину слизової оболонки товстої кишки. З метою надання об'єктивної оцінки окремих клітин у запальному процесі розраховували клітинний індекс, який являє собою відношення клітин гістіоцитарного ряду (клітин-резидентів) у вигляді макрофагів та фібробластів до клітин запального інфільтрату (клітини-нерезиденти). Статистичну обробку результатів морфометричних вимірів колонобіопатів проводили методами варіаційної статистики.

Результати. Такі морфометричні показники, як глибина крипт та висота епітелію крипт, були найбільшими у пацієнтів з середньою формою захворювання, товщина слизової оболонки — у групі з легким ступенем, а висота поверхневого епітелію слизової оболонки — при тяжкій формі. При дослідженні складу інфільтрату відмічалось, що найбільша концентрація нейтрофілів була в колонобіоптатах пацієнтів з легкою формою НВК, а фібробластів, лімфоцитів, макрофагів та плазмочитів — при тяжкій формі ураження. Клітинний індекс при усіх формах НВК був менше 1, що підтверджує поширеність та посилення запального процесу. Відмічався позитивний кореляційний зв'язок між щільністю інфільтрації та рівнем еозинофілів ($p = 0,39$; $p < 0,05$) і рівнем нейтрофілів ($p = 0,49$; $p < 0,01$). Також потрібно відмітити, що збільшення фібробластів можна розглядати як предиктор розвитку фібротичних змін слизової оболонки кишечника.

Висновки. Збільшення активності виразкового коліту призводить до посилення запальної клітинної інфільтрації слизової оболонки кишечника, про що свідчить щільність клітинного інфільтрату; вираженість запального процесу у вигляді проявів криптити. Відзначено переважання у складі інфільтрату нейтрофілів, лімфоцитів та еозинофілів; поширення запальної реакції на більш глибокі шари власної пластинки з подальшим залученням всієї її товщини.

Гайдар Ю.А., Милостива Д.Ф.,
Стойкевич М.В., Петішко О.П.,
Тарасова Т.С.

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

Морфологічні та морфометричні показники стану слизової оболонки товстого кишечника при хворобі Крона

Мета: надати повну морфологічну та морфометричну характеристику змін слизової оболонки товстого кишечника при хворобі Крона.

Матеріали та методи. Матеріалом для дослідження були колонобіоптати, які отримували від пацієнтів з хворобою Крона ($n = 38$), що спостерігались в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро) у 2016–2021 рр. Клінічну активність оцінювали з використанням індексу активності хвороби Крона. З використанням гістологічних методів досліджували загальну морфологічну структуру слизової оболонки товстої кишки, визначали характер, глибину і тяжкість патологічних змін слизової оболонки товстої кишки. Для з'ясування морфологічних змін відмічали: цілісність епітелію, стан архітекτονіки крипт, наявність ерозій, виразок, крипт-абсцесів, атрофії, фіброзу, набряку. Морфометричні дослідження включали (мкм): вимірювання висоти поверхневого епітелію, висоти епітелію крипт, ширини крипт, глибини крипт, товщини слизової оболонки, кількості келихоподібних клітин епітелію крипт на 100 клітин, кількості нейтрофілів, еозинофілів, макрофагів, лімфоцитів, фіброblastів, плазмоцитів інфільтрату на 1 мм² строми.

Результати. При оцінюванні морфологічних змін слизової оболонки товстого кишечника в усіх колонобіоптатах відмічалась наявність виразок. При гістологічному аналізі колонобіоптатів така морфологічна ознака, як гранульоми, які раніше вважались обов'язковим показником хвороби Крона, не зустрічались. Власна пластинка слизової оболонки та підслизовий шар були характерно потовщені за рахунок інфільтрації. Зміни власної пластинки між криптами характеризувались потовщеним шаром, наявністю нейтрофілів та еозинофілів, що розташовувались між фіброblastами. На одиницю площі збільшувалась щільність клітинного інфільтрату за рахунок лімфоцитів, нейтрофілів, еозинофілів, плазмоцитів, фіброblastів та макрофагів. Був виявлений кореляційний зв'язок між шириною крипт і незміненою архітектоною крипт ($r = 0,35$; $p < 0,05$) та відсутністю крипт-абсцесів ($r = 0,33$; $p < 0,05$).

Висновок. Морфометричні показники колонобіоптатів пацієнтів з ХК надають можливість підтвердити наявність прогностичних морфологічних критеріїв розвитку ускладнень.

Гонцарюк Д.О., Христинич Т.М.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Стан пероксидації ліпідів при хронічному панкреатиті за мультиморбідності з ішемічною хворобою серця та остеоартрозом

Мета: оцінити стан пероксидації ліпідів у хворих на хронічний панкреатит при мультиморбідному перебігу з ішемічною хворобою серця та остеоартрозом.

Матеріали та методи. Вивчення пероксидного окиснення ендogenous ліпідів проводилося з тіобарбітуровою кислотою у 70 пацієнтів і у 10 практично здорових осіб. Ліпідний спектр крові досліджували за вмістом у крові загального ХС, тригліцеридів (ТГ), ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПВЩ (PZ Coгma, Польща).

Дослідження інтерлейкіну-10 та -18 виконано твердофазовим імуноферментним методом PlatinumELISA з використанням відповідних наборів фірми (Австрія).

Результати. У 16 із 70 хворих малонової діалдегід (МДА) плазми, як маркер оксидативного стресу, перевищував показники верхнього квартиля контрольної групи, а показники МДА еритроцитів — у 42 пацієнтів. Відносна частота осіб із високою активністю оксидативного стресу за рівнем МДА переважала серед пацієнтів із високими показниками прозапального інтерлейкіну-18 та нижчими — інтерлейкіну-10, що свідчить про взаємодію процесів пероксидації ліпідів і активації імунної відповіді, вказуючи на прогресування такої поліморбідності захворювань за механізмом хронічного системного запалення низької градації. Крім того, у таких хворих прогресували і атеросклеротичні процеси, на що вказували показники загального холестерину (вони були вищими на 21,71 % ($p = 0,014$) порівняно з показниками у практично здорових осіб) та коефіцієнту атерогенності (вони були вищими на 33,63 % ($p = 0,048$)). Клінічна картина при цьому характеризувалася болем під час активних та пасивних рухів, у ранішній час або після значного перевантаження, обмеження амплітуди рухів у суглобах, їхньою деформацією за рахунок проліферативних змін і свідчила про прогресування остеоартрозу.

Висновок. Стан пероксидації ліпідів у хворих на хронічний панкреатит за мультиморбідності з ішемічною хворобою серця та остеоартрозом разом із порушенням холестеринного обміну та активацією прозапального інтерлейкіну-18 забезпечують постійність хронічного запалення низьких градацій, що сприяє прогресуванню захворювань.

*Діденко В.І., Татарчук О.М.,
Коненко І.С., Петішко О.П.*

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

Місце цитокінів та жорсткості артеріальної стінки в оцінці перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки

Мета: визначити рівень цитокінів, інсулінорезистентності та жорсткість артеріальної стінки при прогресуванні стеатозу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП).

Матеріали та методи. Обстежено 87 хворих на НАЖХП віком від 30 до 66 років. Хворих було поділено на 4 групи: I групу становили 14 хворих без стеатозу, II — 32 хворих із стеатозом I ступеня; III — 30 хворих із стеатозом 2 ступеня, IV групу — 11 хворих із стеатозом 3 ступеня. Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб. Стеатометрію з кількісною оцінкою ступеня стеатозу печінки проведено на ультразвуковому апараті Soneus P7. Оцінювання результатів проводили за морфологічною шкалою M. Sasso et al. S0 відповідає нормі: від 1,0 до 2,19 дБ/см, S1 відповідає легкому ступеню стеатозу: від 2,20 до 2,29 дБ/см, S2 відповідає

помірному ступеню стеатозу: від 2,30 до 2,90 дБ/см, S3 відповідає тяжкому ступеню стеатозу: > 2,90 дБ/см. Для імуноферментного аналізу кількості TNF- α , IL-6, IL-10 в сироватці крові використовували набори реактивів фірми «Вектор-БЕСТ» та для визначення інсуліну — фірми «DRG International, Inc.». Оцінку інсулінорезистентності проводили за допомогою індексу НОМА-IR.

Результати. Уміст IL-6 у сироватці крові хворих IV групи був вірогідно підвищений щодо рівня в групі контролю (в 1,8 раза, $p < 0,05$), хворих I групи (в 3,2 раза, $p < 0,05$), II групи (в 3,0 раза, $p < 0,05$) та III групи (в 2,3 раза, $p < 0,05$). У обстежених хворих рівень TNF- α збільшувався в міру прогресування структурних змін печінки, і при 4 ступені стеатозу його вміст був підвищений в 6,4 раза ($p < 0,05$) щодо рівня в групі контролю, в 8,0 раза ($p < 0,05$) щодо I групи хворих, в 3,4 раза ($p < 0,05$) — II групи хворих та в 1,8 раза ($p < 0,05$) — III групи хворих. Підвищення індексу НОМА-IR в 3,2 раза ($p < 0,05$) визначено у хворих із помірним стеатозом та в 3,9 раза ($p < 0,05$) — у хворих із вираженим стеатозом порівняно із контролем. Встановлено кореляційний зв'язок між товщиною інтима-медіа лівої загальної сонної артерії й рівнем TNF- α ($r = 0,438$; $p = 0,006$) та індексом НОМА-IR ($r = 0,557$; $p = 0,0008$).

Висновок. У хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із прогресуванням ступеня стеатозу печінки встановлено вірогідне зростання прозапальних цитокінів, інсулінорезистентності та товщини інтима-медіа лівої загальної сонної артерії.

при ТГМ (в 2,92 раза, $p < 0,05$) та знижувався рівень НВЖК при НАЖХП (в 1,52 раза, $p < 0,05$) порівняно з групою контролю; вагомо змінюється баланс між ω -6 и ω -3 ПНВЖК за рахунок підвищення лінолевої кислоти при АХП та ТГМ (в 1,91 та 2,11 раза відповідно) та арахідонової кислоти при ТГМ (в 1,78 раза). Встановлено активацію синтезу прозапальних цитокінів у вигляді підвищення продукції TNF- α на тлі дисліпидемії, що свідчить про тяжкість перебігу захворювання. Рівень TNF- α вірогідно перевищував контрольні значення при НАЖХП (в 2,61 раза, $p < 0,05$) та АХП (в 4,40 раза, $p < 0,05$). Виявлено підвищення рівня у сироватці крові прозапального медіатора і регулятора росту гепатоцитів IL-6 — у хворих на АХП вірогідно вище в 2,21 раза ($p < 0,05$), в 3,13 раза ($p < 0,05$) та в 2,59 раза ($p < 0,05$) порівняно із контрольною групою, групою хворих на НАЖХП та групою хворих на ТГМ відповідно. У хворих на НАЖХП встановлено кореляційні взаємозв'язки між арахідоновою кислотою та TNF- α ($r = 0,886$; $p < 0,01$); у пацієнтів з АХП — між підвищеним вмістом лінолевої кислоти та IL-10 ($r = 0,496$, $p < 0,05$) та у пацієнтів з ТГМ — із співвідношенням TNF- α /IL-10 ($r = 0,777$; $P < 0,01$).

Висновки. Виявлені кореляції підтверджують гіпотезу про те, що запалення та ліпотоксичність ВЖК сироватки крові сприяють розвитку та прогресуванню структурних змін у печінці. Проте патомеханізм ліпідного обміну та регуляції цитокінів з різними етіологічними факторами має свої особливості, які необхідно враховувати при лікуванні пацієнтів цих груп.

Діденко В.І., Кленіна І.А., Татарчук О.М.,
Грабовська О.І., Петішко О.П.

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

Особливості ліпотоксичності вільних жирних кислот та цитокінового профілю у пацієнтів з хронічними дифузними захворюваннями печінки

Мета: визначити взаємозв'язки між вмістом вільних жирних кислот (ВЖК) і вмістом цитокінів у сироватці у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП).

Матеріали та методи. Обстежено 74 особи з ХДЗП, з них 32 пацієнти з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), 22 пацієнти — з алкогольною хворобою печінки (АХП), 20 пацієнтів — з токсичним гепатитом медикаментозним (ТГМ). Контрольну групу становили 30 практично здорових осіб. Для імуноферментного аналізу кількості TNF- α , IL-6, IL-10 в сироватці крові використовували набори реактивів фірми «Вектор-БЕСТ». Хроматографічне дослідження ВЖК у сироватці крові проводили за допомогою газової хроматографії «Chromatek-Crystal 5000».

Результати. У пацієнтів з ХДЗП виявлено порушення у складі ВЖК у вигляді різноспрямованих змін їх фракцій: вірогідно збільшувався рівень НВЖК

Демешкіна Л.В., Мосійчук Л.М.

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

Оцінка якості життя у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, поєднану з дисфункцією сфінктера Одді

Мета: вивчити якість життя в динаміці лікування у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), поєднану з дисфункцією сфінктера Одді.

Матеріали та методи. Обстежено 40 хворих на ГЕРХ, поєднану з дисфункцією сфінктера Одді, серед яких 30 (75,0 %) пацієнтів були жінками і 10 (25,0 %) — чоловіками. Середній вік хворих становив ($53,5 \pm 1,2$) року. Якість життя (ЯЖ) у пацієнтів вивчалася за допомогою неспецифічного опитувальника The Short Form-36 (SF-36), який забезпечує кількісне визначення (від 0 до 100 балів) за 9 шкалами. Контрольну групу становили 68 практично здорових осіб. Чим вищим було значення показника за конкретною шкалою, тим кращою була оцінка за даною шкалою. Усі вихідні дані з метою оптимізації математичної обробки вводилися у базу даних Microsoft Excel. Різниця вважалася вірогідною, якщо досягнутий рівень значущості (p) був нижчим за 0,05.

Результати. Усі пацієнти мали зниження ЯЖ за всіма шкалами опитувальника SF-36 порівняно з контро-

льною групою. Під час знаходження у стаціонарі (протягом 15–18 днів) вони отримували комплексне лікування, яке включало інгібітори протонної помпи, прокінетики, антациди, препарати урсодезоксихолевої кислоти тощо (*per os* у стандартних дозах). У динаміці лікування в обстежених пацієнтів відмічалось вірогідне ($p < 0,05$) покращення ЯЖ за шкалами опитувальника SF-36: фізичне функціонування (PF, $(78,2 \pm 1,2)$ проти $(70,3 \pm 2,1)$), роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (RP, $(54,2 \pm 4,1)$ проти $(31,3 \pm 1,3)$), фізичний біль (BP, $(64,8 \pm 1,3)$ проти $(47,3 \pm 1,2)$), соціальне функціонування (SF, $(71,3 \pm 1,4)$ проти $(52,8 \pm 2,1)$), ментальне здоров'я (MH, $(69,3 \pm 1,2)$ проти $(48,7 \pm 1,6)$), роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності (RE, $(66,1 \pm 4,3)$ проти $(35,3 \pm 3,5)$), життєздатність (VT, $(64,2 \pm 2,0)$ проти $(42,2 \pm 2,1)$), загальне здоров'я (GH, $(59,2 \pm 1,3)$ проти $(46,0 \pm 1,6)$ бала). Слід підкреслити, що за деякими шкалами (SF та RE) рівень став навіть вищим, ніж у практично здорових осіб, за іншими шкалами хоч і була відмічена позитивна динаміка у процесі лікування, але рівень ЯЖ залишався значно нижчим від норми. Саме тому хворим було рекомендовано продовжити лікування в амбулаторних умовах.

Висновки. В усіх пацієнтів з коморбідними захворюваннями ГЕРХ та дисфункцією сфінктера Одді мало місце зниження ЯЖ, яка покращувалася після лікування.

Журавльова Л.В., Власенко А.В.,
Цівенко О.І., Лахно О.В.

Харківський національний медичний університет,
м. Харків, Україна

Новітні методи лікування хворих на цукровий діабет 2 типу з нормальною та надлишковою масою тіла із неалкогольною жировою хворобою печінки

Мета: оцінка ефективності терапії α -ліпоєвою кислотою хворих на ЦД 2 типу із НАЖХП з нормальною та надлишковою масою тіла.

Матеріали та методи. До групи обстежуваних увійшли хворі на ЦД 2 типу у поєднанні із НАЖХП з нормальною та надлишковою масою тіла — було обстежено 86 хворих. Обстежувані хворі були розділені на дві групи по 43 особи. До першої групи увійшли хворі, які страждали на ЦД 2 типу із НАЖХП та з нормальною масою тіла, до другої — пацієнти з ЦД 2 типу, НАЖХП та ожирінням ($\text{ІМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$). Діагноз ЦД (ВООЗ, 1999) підтверджувався дослідженням глюкози сироватки крові натще (визначали глюкозооксидазним методом), після навантаження, амплітуди добових коливань глюкози сироватки крові, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) за допомогою набору «Діабет-тест», для оцінки інсулінорезистентності визначали індекс НОМА (за формулою: рівень інсуліну натще (МЕ/мл) \times глюкоза крові натще (ммоль/л)/22,5). Для верифікації діагнозу НАЖХП використовували визначення рівня загально-

го білка в сироватці крові біуретовим методом, білкових фракцій у сироватці крові (застосовувався метод фракціонування з використанням електрофорезного поділу білків), пігментного обміну, амінотрансфераз (АСТ, АЛТ) сироватки крові колориметричним методом. Для визначення гаммаглутамілтранспептидази (ГГТП) використовувалася уніфікована методика за допомогою стандартного набору реактивів. Для визначення стану ліпідного обміну вивчався рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) ензиматичним методом за допомогою біохімічного аналізатора «Statfax 1904 plus» і тест-наборів фірми «Bio Merieux» (Франція). Проводилося ультразвукове дослідження печінки на апараті «Siemens-450» (Німеччина). Були застосовані схеми лікування: хворі обох груп отримували традиційне лікування — збалансоване харчування, бігуаніди (500–1500 мг на добу) з додатковою інсулінотерапією за потреби, дезагреганти (ацетилсаліцилова кислота по 100 мг на добу), ангіопротектори (пентоксифілін по 600 мг на добу), а хворі другої групи додатково отримували α -ліпоєву кислоту по 600 мг на добу внутрішньовенно краплинно № 10 з подальшим призначенням 600 мг перорально. Курс лікування становив 12 тижнів.

Результати. Після проведених лікувальних заходів в обох групах відмічено зменшення диспротеїнемії, підвищення альбумінів, зниження глобулінів. Так, у хворих 1 групи спостерігалася тенденція до зниження рівня глюкози сироватки крові натще, після навантаження, амплітуди добових коливань глюкози сироватки крові, підвищення загального білка, альбумінів. У хворих на ЦД з НАЖХП та надлишковою масою тіла вірогідно знизилась усі показники вуглеводного обміну. Рівень загального білка та альбумінів зріс. Відбулося вірогідне зниження активності індикаторних ферментів — АСТ, АЛТ, екскреторних ферментів — ГГТП, лужної фосфатази у сироватці крові та нормалізація показників пігментного обміну у вигляді вірогідного зниження загального та кон'югованого білірубіну, зниження у сироватці крові рівня загального холестерину, тригліцеридів, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ, КА, вірогідне підвищення ХС ЛПВЩ. Проведені лікувальні заходи в обстежених хворих сприяли зменшенню інсулінорезистентності, покращенню ранньострокової та пізньострокової компенсації вуглеводного обміну, білковосинтетичної функції печінки, зниженню гіперлікемії та дисліпідемії. Відбулося відновлення архітекτονіки та ехоструктури печінки, зменшення її розмірів при ультразвуковому дослідженні, особливо у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП та надлишковою масою тіла.

Висновки. Наявність надлишкової маси тіла у хворих на ЦД 2 типу призводила до погіршення компенсації вуглеводного обміну та всіх біохімічних процесів з формуванням пізніх ускладнень, що обтяжувало перебіг основного захворювання, погіршувало ефективність лікування. Комплексна терапія з використанням α -ліпоєвої кислоти підвищувала ефективність лікуван-

ня, покращувала показники вуглеводного, білкового, ферментного, пігментного, ліпідного обмінів у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП з нормальною та надлишковою масою тіла. Додаткове використання α -ліпоевої кислоти покращувало перебіг цукрового діабету у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП з нормальною та надлишковою масою тіла.

Журавльова Л.В.¹, Федоров В.О.¹,
Сікало Ю.К.¹, Олійник М.О.¹,
Єрахторіна Н.В.², Зінченко Г.П.²

¹ Харківський національний медичний університет,
м. Харків, Україна

² КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня»,
м. Харків, Україна

Атиповий перебіг хвороби Крона (клінічний випадок)

Актуальність. Хвороба Крона (ХК) — це хронічне рецидивуюче запальне захворювання кишечника із широкою варіабельністю клінічних проявів. Атипова маніфестація часто передує кишковим проявам, що ускладнює встановлення діагнозу.

Мета: покращення діагностики ХК шляхом аналізу клінічного випадку діагностично складного пацієнта із атипичним перебігом ХК.

Результати. У ревматологічне відділення КНП ХОР «ОКЛ» надійшов 73-річний чоловік зі скаргами на загальну слабкість, висипку на шкірі кінцівок, виразково-некротичні зміни у ротовій порожнині, субфебрильну температуру, схуднення, а також постійні пекучі болі у підшовній ділянці стоп, порушення чутливості, оніміння у них, слабкість у нижніх кінцівках, біль у м'язах гомілок. Ці скарги турбували 2 роки. Лікувався з приводу полінейропатії, але стан прогресивно погіршувався. При огляді відмічено гіперемію обличчя, дифузну синюшність грудної клітки, живота, livedo reticularis кінцівок, незначну болочість при пальпації стоп, гомілок. При обстеженні живота — незначний біль при пальпації товстого кишечника, збільшення печінки до 3 см. Проведено повний спектр діагностичних тестів, отримано консультації суміжних спеціалістів, однак прямих даних за запальне захворювання кишечника знайдено не було. Водночас колоноскопія з біопсією проведена не була через тяжкість стану пацієнта. ПЛІР-тест на SARS-CoV-2 — негативний. На 14 день перебування в стаціонарі у хворого з'являється біль у правій здухвинній та надлобковій ділянках, підвищення температури до 39 °С, виражений дефанс по всій поверхні живота. Проведено діагностичну лапаротомію та встановлено діагноз: гострий сегментарний мезентеріальний тромбоз з деструкцією, термінальний ілеїт, міжкишкова норія з проривом до черевної порожнини, дифузний фібринозно-гнійний перитоніт. На 4 добу після операції сталася зупинка кровообігу. За результатами розтину встановлено ХК з ураженням термінального відділу, з формуванням хронічних і гострих виразок та перфорацією.

Висновки. ХК є складною міждисциплінарною проблемою, часто із атипичною маніфестацією позакишковими симптомами, що потребують поглибленого дослідження. В описаному випадку у пацієнта із атипичним перебігом ХК з переважними проявами ураження нервової та судинної систем були відсутні прямі дані щодо запального захворювання кишечника, що поряд із неможливістю проведення колоноскопії з біопсією через тяжкість стану пацієнта відтермінувало вчасне діагностування ХК та сприяло розвитку ускладнень, несумісних з життям.

Завгородня Н.Ю., Коненко І.С.,
Жигир Н.О., Дементій Н.П., Тітова М.В.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Статеві відмінності стану судинного ендотелію у дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням

Мета: оцінити ендотеліальну функцію у дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) шляхом визначення стану судинного ендотелію в пробі з реактивною гіперемією та визначити зв'язок відмінностей зі статтю.

Матеріали та методи. У дослідження включено 76 дітей з НАЖХП та ожирінням, які залежно від статі були розподілені на групи: I група (n = 56) — хлопчики з НАЖХП; II група (n = 20) — дівчатка з НАЖХП. Групу контролю (n = 20) становили діти з нормальною масою тіла без НАЖХП. Верифікація діагнозу НАЖХП відбувалась за рекомендаціями Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів (ESPGHAN). Для оцінки ендотеліальної функції використовували методику визначення ендотеліальної вазодилатації (ЕЗВД) в пробі з реактивною гіперемією на ультразвуковому сканері Toshiba Xario. Оцінювали ЕЗВД залежно від відсотка приросту діаметра плечової артерії: до 10,0 % — дисфункція ендотелію (ДЕ), від 10,1 до 19,9 % — зниження функції ендотелію (ЗФЕ) та вище 20,0 % — нормальна функція ендотелію (НФЕ).

Результати. Порушення функції судинного ендотелію виявлено у 77,6 % обстежених дітей. У структурі порушень переважали пацієнти із ЗФЕ — 31 (40,8 %); ДЕ зустрічалась у 27 (35,5 %) випадках. У дівчаток (II група) порушення функції ендотелію зустрічались частіше порівняно з I групою: 90,0 проти 73,1 % відповідно (p < 0,05); при цьому середні показники діаметра плечової артерії були вірогідно вищими порівняно з хлопчиками: (34,65 ± 7,89) мм проти (28,07 ± 8,08) мм відповідно. У II групі частота виявлення НФЕ була в 2,5 раза меншою порівняно з I групою (10,0 проти 26,9 % відповідно (p < 0,05)).

Висновки. У дітей з НАЖХП порушення функції ендотелію виявлено у 77,6 % обстежених з переважанням ЗФЕ (40,8 % пацієнтів). У дівчаток з НАЖХП частота виявлення порушень ендотеліальної функції була вищою порівняно з хлопчиками (p < 0,05).

Завгородня Н.Ю., Коненко І.С.,
Жигир Н.О., Петишко О.П.

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

Фізична активність дітей та підлітків з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі ожиріння під час пандемії COVID-19

Мета: дослідити фізичну активність (ФА) у дітей та підлітків з НАЖХП під час пандемії COVID-19 та її зв'язок з фіброзом печінки.

Матеріали та методи. У дослідження включено 40 хворих з НАЖХП та ожирінням віком від 10 до 17 років (середній вік $(12,15 \pm 2,51)$ року). Ожиріння діагностували шляхом розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) та порівняння показника із сигмальними відхиленнями значень ІМТ, відповідними віку і статі. Наявність фіброзу та стеатозу печінки встановлювали за допомогою транзієнтної еластографії (Fibroscan®502touch, Франція). За даними транзієнтної еластографії та ІМТ діти були розділені на 4 групи: 1 група — 13 дітей з НАЖХП та фіброзом печінки, 2 група — 13 дітей з НАЖХП без фіброзу, 3 група — 14 дітей з ожирінням без НАЖХП та фіброзу, 4 групу (контрольну) становили 10 дітей з нормальною масою тіла без НАЖХП та фіброзу. Оцінку фізичної активності у період шкільного навчання у вересні — жовтні 2021 року проводили за допомогою опитувальника фізичної активності для дітей старшого віку (PAQ-C) та підлітків (PAQ-A).

Результати. Підсумковий бал загального рівня ФА становив $(2,4 \pm 0,3)$ у 1 групі, $(2,2 \pm 0,2)$ у 2 групі, $(2,2 \pm 0,3)$ у 3 групі, $(2,4 \pm 0,2)$ у 4 групі без вірогідних відмінностей між групами. Рівень ФА у вільний час був найнижчим у всіх групах порівняно з іншими видами діяльності. Найвищий показник ФА спостерігався в усіх групах під час уроків фізичної культури, але кількість дітей, які відвідували ці заняття нерегулярно, становила 43,9 %, серед яких не відвідували уроки фізкультури взагалі — 9,8 %, майже ніколи — 2,4 %, час від часу — 31,7 % дітей. Лише 26,8 % пацієнтів були активними на шкільній перерві, тоді як активність решти 73,2 % була обмежена класною кімнатою. Рівень ФА дітей дещо підвищувався відразу після школи, також без істотних відмінностей між групами, але діти з фіброзом печінки мали найнижчий рівень ФА $(2,1 \pm 0,2)$. 24,4 % дітей взагалі не мали будь-якої ФА відразу після школи. Наявність вільного часу у вихідні не супроводжувалась підвищенням рівня фізичної активності, навпаки, підсумковий бал знизився майже у всіх групах до 1,94, а частка дітей без фізичної активності залишалась стабільною (24,4 %). За самооцінюванням, діти 1–3 груп мали нижчий рівень фізичної активності порівняно з дітьми контрольної групи. Майже 73,2 % опитаних дітей розуміли, що мають надто низький рівень фізичної активності. Загальний рівень фізичної активності за днями тижня був найнижчим у дітей з фіброзом печінки (1 група). Загальний рівень ФА негативно корелював з окружністю гомілки ($r = -0,582$, $p = 0,018$), рівень ФА за даними самооцінювання проде-

монстрував тенденцію до негативної кореляції з рівнем аланінамінотрансферази ($r = -0,372$, $p = 0,056$).

Висновки. Під час пандемії COVID-19 рівень фізичної активності дітей з НАЖХП з ожирінням є низьким, особливо у вільний час, і не підвищується у вихідні дні. Діти з НАЖХП з фіброзом печінки мають найнижчий рівень ФА після шкільних занять та загалом за днями тижня, що може свідчити про недостатність адаптаційних механізмів.

Зигало Е.В., Меланіч С.Л., Ягмур В.Б.

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

Роль кишкової мікробіоти у розвитку запальних та фібротичних змін печінки у хворих на токсичний гепатит

Мета: оцінити частоту розвитку синдрому надлишкового бактеріального росту (СНБР) у тонкому кишечнику при токсичному гепатиті та визначити взаємозв'язки між наявністю даного синдрому, цитолітичною активністю та ступенем фіброзу печінки.

Матеріали та методи. Обстеженим 24 хворим на токсичний гепатит (ТГ) був проведений водневий дихальний тест з використанням глюкози на газоаналізаторі «Gastro» (Gastrolyzer) та досліджені параметри жорсткості печінки на апараті «FibroScan», за показниками якого були сформовані групи залежно від наявності СНБР у тонкому кишечнику при формуванні та прогресуванні фіброзу печінки. Цитолітична активність визначалася за рівнем АЛТ сироватки крові.

Результати. Аналіз частоти виявлення СНБР показав, що зміни у стані мікрофлори тонкої кишки спостерігались у 75,0 % хворих на ТГ. У 37,5 % хворих рівень печінкових трансаміназ на момент дослідження не перевищував референтних значень, у 42,7 % була відзначена помірна біохімічна активність (у межах 2–5 норм), у 20,8 % випадків рівень трансаміназ становив 5–10 норм, що свідчило про виражену активність процесу. У 70,8 % хворих домінував помірний фіброз, тоді як виражений фіброз мала значно менша кількість пацієнтів (29,2 %). У результаті кореляційного аналізу даних зв'язку між розвитком СНБР і ступенем цитолітичної активності у хворих на ТГ виявлено не було (значення критерію χ^2 становило 0,914; критичне значення χ^2 при рівні значимості $p < 0,05$ становить 5,991; зв'язок між факторними та результативними ознаками статистично незначущий, рівень вірогідності $p > 0,05$ ($p = 0,634$). Також не було відзначено взаємозв'язку між СНБР та ступенем фіброзу в тканині печінки (критерій $\chi^2 = 0,219$; критичне значення χ^2 при рівні значимості $p < 0,05$ становить 3,841; зв'язок між факторними та результативними ознаками статистично незначущий, рівень вірогідності $p > 0,05$ ($p = 0,640$)).

Висновки. Порушення тонкокишкової мікробіоти спостерігається у трьох чвертей хворих на токсичний гепатит. Проте зв'язку між наявністю даного синдрому та вираженістю цитолітичної активності, а також ступенем фібротичних змін у печінці виявлено не було.

Карачинова В.А., Галінський О.О.,
Кленіна І.А., Грабовська О.І.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Мононенасичені жирні кислоти гомогенату печінки щурів за умов тетрахлорметан-індукованого ураження та після корекції

Мета: оцінити біохімічні зміни вмісту мононенасичених жирних кислот (МНЖК) у печінці щурів з тетрахлорметан-індукованим (CCl_4) ураженням печінки та після його корекції.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 24 лабораторних щурах масою 180–230 г лінії Wistar, згідно із загальними етичними принципами експериментів на тваринах. Хронічне CCl_4 -індуковане ураження печінки відтворювали шляхом двофазного підшкірного введення олійного розчину: три доби (50% олійний розчин, 4 мл/кг) та в подальшому 2 рази на тиждень (10% олійний розчин, 4 мл/кг) ще протягом 6 тижнів. I група — тварини без корекції (30 діб стандартного раціону віварію), II група — корекція 30 днів (300 мг/кг/добу в їжу Ліверія ІС (метадоксин)). Визначення МНЖК у гомогенаті печінки щурів проводили на газовому хроматографі «Хроматек-Кристал» 5000. Для опису даних застосовували медіану (Me), нижній (25%) та верхній (75%) квартилі.

Результати. Встановлено вірогідне підвищення медіани сумарного вмісту МНЖК у гомогенаті печінки I групи щурів у 118 разів, до 0,823, нижній та верхній квартилі становили 0,230; 1,410 мкг/мкл ($p < 0,001$), у II групі — в 34 рази, до 0,235 (0,170; 0,500) мкг/мкл ($p < 0,001$), порівняно з контролем, де медіана сумарного вмісту МНЖК становила 0,007 (0,007; 0,013) мкг/мкл. У гомогенаті печінки тварин I групи визначено вірогідне зростання медіани вмісту *cis*-10-пентадецевої, *cis*-10-гептадецевої, *cis*-9-октадецевої та *cis*-11-ейкозенової кислот у 5 ($p < 0,001$), 6,5 ($p < 0,001$), 62 ($p < 0,001$) та 48 разів ($p < 0,001$) відповідно порівняно з контролем. Також виявлені підвищені медіанні значення концентрації *cis*-9-тетрадецевої та *trans*-9-октадецевої кислот, які не визначалися у контрольній групі. У II групі медіана вмісту *cis*-10-пентадецевої, *cis*-10-гептадецевої, *cis*-9-октадецевої та *cis*-11-ейкозенової кислот вірогідно збільшувалася в гомогенаті печінки у 8 ($p < 0,001$), 22 ($p < 0,001$), 32 ($p < 0,001$) та 149 ($p = 0,0011$) разів відповідно порівняно з контрольною групою. Вміст МНЖК підвищувався переважно завдяки підвищеним концентраціям *cis*-10-пентадецевої, *cis*-10-гептадецевої, *trans*- і *cis*-9-октадецевої та *cis*-11-ейкозенової кислот. Під впливом метадоксу їх вміст знижувався.

Висновок. Спектр фракції МНЖК гомогенату печінки може слугувати додатковим діагностичним маркером для верифікації дифузних змін печінки при гепатотоксичних пошкодженнях.

Кислова Р.М., Завгородня Н.Ю.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Біоімпедансометрія у вивченні складу тіла дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки та ожирінням

Мета: вивчити склад тіла у дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) шляхом біоімпедансометрії.

Матеріали та методи. У дослідження включено 17 дітей з ожирінням, середній вік обстежених становив $12,00 \pm 0,64$ року. Оцінку стану трофіки проводили шляхом визначення індексу маси тіла (ІМТ) та його зіставлення з таблицями сигмальних відхилень відповідно віку та статі. Верифікація діагнозу НАЖХП відбувалась за рекомендаціями Європейського товариства дитячих гастроентерологів, гепатологів та нутриціологів (ESPGHAN). Наявність стеатозу печінки визначалася шляхом вимірювання контрольованого параметра атенуації ультразвуку (CAP) апаратом FibroScan®502touch (Echosense, Франція). Склад тіла дітей досліджували шляхом біоімпедансометрії за допомогою TANIТА MC-780MA. Оцінку жирової маси тіла проводили за рекомендаціями виробника залежно від віку та статі дитини. Норма вмісту жиру у хлопчиків від 7 до 18 років коливалась від 15 до 31 %, у дівчаток — від 13 до 20 %. За показником CAP та ІМТ діти були розподілені на дві групи: I групу становили 12 дітей із НАЖХП, II групу — 5 пацієнтів з ожирінням без стеатозу печінки. Контрольну групу становили 5 дітей з нормальним ІМТ без стеатозу печінки.

Результати. Завдяки біоімпедансометрії надмірного вмісту жиру виявлена у 50 % пацієнтів I групи з НАЖХП, у яких CAP був ($273,2 \pm 13,7$) дБ/м, а вміст жиру був у межах норми (13–31 %), а у 50 % пацієнтів вміст жиру був у середньому вищим за 13–31 %, у той час як серед пацієнтів II групи з ожирінням без стеатозу печінки лише у 20 % спостерігався підвищений вміст жиру. Середній рівень вмісту жиру у пацієнтів I групи становив ($34,6 \pm 2,4$) %, II групи — ($23,6 \pm 5,8$) %.

Висновок. Таким чином, завдяки біоімпедансометрії наше дослідження виявило, що у дітей з НАЖХП у середньому вміст жиру в тілі вірогідно вищий, ніж вміст жиру в тілі у пацієнтів з ожирінням без стеатозу, усе ж значна частина пацієнтів з НАЖХП має низький вміст жиру в тілі.

Кленіна І.А., Завгородня Н.Ю.,
Грабовська О.І.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Ліпідний обмін у дітей з неалкогольною жировою хворобою та фіброзом печінки на тлі ожиріння

Мета: дослідити особливості ліпідного обміну у дітей з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) залежно від наявності фіброзу печінки.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 40 дітей віком від 10 до 17 років. Залежно від наявності стеатозу та фіброзу печінки за даними транзйентної еластографії (Fibroscan®502touch) та індексу маси тіла діти були розподілені на групи: I група — діти з ожирінням з НАЖХП та фіброзом печінки (n = 12); II група — діти з ожирінням з НАЖХП без фіброзу печінки (n = 16); III група — діти з ожирінням без НАЖХП та фіброзу печінки (n = 6); IV група (контрольна) — діти з нормальною масою тіла без НАЖХП та фіброзу печінки (n = 6). У сироватці крові визначали вміст загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) з використанням наборів реактивів «Cormeu» (Польща) за допомогою біохімічного аналізатора Stat Fax 1904 Plus (Awareness Technology, США). За формулою Фридвальда розраховували холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) та коефіцієнт атерогенності (КА). Визначення насичених вільних жирних кислот (НВЖК) та ненасичених вільних жирних кислот (ННВЖК) проводили хроматографічним методом.

Результати. Спостерігалось підвищення середніх рівнів ТГ у I групі — в 2 рази ($p < 0,01$), у II групі — в 1,9 рази ($p < 0,001$), у III групі — в 1,8 рази ($p < 0,05$); ЛПДНЩ у I групі — в 2 рази ($p < 0,01$), у II групі — в 2 рази ($p < 0,001$), у III групі — в 1,7 рази ($p < 0,05$) порівняно з IV групою. Середній рівень ЛПВЩ був зниженим у I, II та III групах у 1,5 рази ($p < 0,001$) порівняно з IV групою пацієнтів. Сумарний вміст НВЖК у сироватці крові був нижчим у середньому в 1,4 рази в усіх групах порівняно із IV групою. Сумарний вміст ННВЖК у сироватці крові був підвищеним в I групі у 1,9 рази, в II групі — в 2 рази, в III групі — в 3 рази ($p < 0,01$) порівняно з IV групою.

Висновки. Ліпідний спектр крові дітей з НАЖХП та фіброзом печінки на тлі ожиріння характеризується підвищенням вмісту тригліцеридів, ЛПДНЩ та зниженням рівня ЛПВЩ. Спектр ВЖК у дітей з НАЖХП та фіброзом печінки змінюється за рахунок зниження сумарного вмісту НВЖК та помірного збільшення сумарного вмісту ННВЖК у сироватці крові.

*Міхеев Ю.О., Ярешко В.Г., Шпиленко О.Ф.
ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України, м. Запоріжжя, Україна*

Раннє хірургічне лікування хронічного панкреатиту

Актуальність. Більшість досліджень хірургічного лікування хронічного панкреатиту (ХП) присвячена порівнянню результатів за видом виконаної операції. Існують дані оглядів та метааналізів, що вказують на схожі віддалені результати різних операцій. За останні 5–9 років з'являється все більше робіт, присвячених терміну виконання операції, дані яких свідчать про оптимальні результати операцій при їх виконанні до 3 років з початку симптомів.

Мета: проаналізувати короткотривалі та довготривалі результати хірургічного лікування хронічного панкреатиту щодо термінів і, відповідно, занедбаності захворювання.

Матеріали та методи. Ретроспективний аналіз даних 147 хворих за період з 2001 по 2020 рік, основним втручанням у яких була хірургічна операція, спрямована на головні прояви ХП, такі як панкреатична протокова та/або паренхіматозна гіпертензія. Пацієнти, що вважали себе хворими протягом 3 років і більше, були включені в контрольну групу (група «пізньої хірургії»), а пацієнти, що відмічали симптоми ХП менше 3 років, були включені в досліджувану групу (група «ранньої хірургії»). Усі хворі під час візиту або телефоном заповнювали опитувальники EORTC QLQ-30, SF-36, а також розроблений авторами дослідження опитувальник, або надсилали їх поштою.

Результати. За всіма показниками опитувальника SF-36, окрім «Фізичного функціонування», група «ранньої хірургії» переважає над групою «пізньої хірургії». Група «ранньої хірургії» порівняно з «пізньою хірургією» мала кращі середні показники за всіма функціональними шкалами опитувальника EORTC QLQ-30, окрім показника «Когнітивне функціонування». З симптоматичних шкал група «ранньої хірургії» мала кращі середні показники «Біль» та «Диарея». Середній показник шкали «Загальний стан здоров'я/Якість життя» був кращий у групі «ранньої хірургії».

Висновки. У пацієнтів, оперованих до 3 років з початку симптомів ХП, порівняно з пацієнтами з більшою тривалістю захворювання якість життя, больовий синдром, функція ПЗ були кращими, при однакових короткотривалих результатах. Термін захворювання є головним фактором успіху хірургічного лікування хронічного панкреатиту щодо довготривалих результатів. Слід оперувати хворих на хронічний панкреатит якнайшвидше після початку симптомів.

*Мосійчук Л.М., Татарчук О.М.,
Коненко І.С., Петішко О.П.*

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

Структурні зміни щитоподібної залози та VEGF у хворих на атрофічний гастрит

Мета: оцінити вміст фактора росту ендотелію судин (VEGF) при прогресуванні структурних змін щитоподібної залози (ЩЗ) у хворих на атрофічний гастрит.

Матеріали та методи. Обстежено 120 хворих на атрофічний гастрит та патологію щитоподібної залози, середній вік ($57,5 \pm 4,3$) року. Хворі були розподілені на групи залежно від васкуляризації паренхіми ЩЗ: 82 пацієнти із скудною васкуляризацією; 20 хворих із помірною васкуляризацією; 18 пацієнтів із вираженою васкуляризацією. Ендоскопічні обстеження проводили відеоендоскопічною системою EVIS EXERA III з гастроскопом Olympus 190 (Японія) за загальноприй-

нятою методикою. Ультразвукове дослідження ЩЗ виконували на ультразвуковому сканері Toshiba Xario (Japan) з використанням мультичастотного лінійного трансдюсера з частотою 5–12 МГц. Кількісний вміст VEGF у сироватці крові визначали імуноферментним методом реактивами фірми «Вектор-БЕСТ».

Результати. У хворих із вираженою васкуляризацією паренхіми ЩЗ медіана вмісту VEGF була вищою в 1,7 раза ($p < 0,05$) та в 1,2 раза ($p > 0,05$) порівняно із хворими із скудною та помірною васкуляризацією. Крім того, у хворих із помірною васкуляризацією його вміст був в 1,5 раза ($p < 0,05$) вищим порівняно із хворими зі скудною васкуляризацією паренхіми ЩЗ. Kruskal-Wallis test показав вірогідність різниці рівня VEGF між групами 0,0307. Встановлено прямий вірогідний кореляційний зв'язок між вмістом VEGF та TNF- α ($r = +0,37$, $p < 0,05$), із рівнем ІЛ-8 ($r = +0,42$, $p < 0,05$), з шийною лімфаденопатією ($r = +0,43$, $p < 0,05$) та змінами структури ЩЗ ($r = +0,49$, $p < 0,05$).

Висновок. Для хворих на атрофічний гастрит при прогресуванні васкуляризації паренхіми ЩЗ характерне зростання рівня VEGF.

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

Особливості вмісту цитокінів у пацієнтів із хронічним атрофічним гастритом залежно від статі

Мета: оцінити гендерні особливості рівня цитокінів у хворих на атрофічний гастрит.

Матеріали та методи. Серед 120 обстежених пацієнтів з атрофічним гастритом та патологією щитоподібної залози переважали жінки — 91 (75,8 %) віком від 30 до 82 років, у середньому ($62,6 \pm 2,3$) року; чоловіків було 29 (24,2 %) осіб віком від 33 до 81 року, у середньому ($57,5 \pm 4,3$) року. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб. Рівень ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-18, TNF- α , VEGF у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням відповідних наборів реактивів фірми «Вектор-БЕСТ» (м. Новосибірськ) та аналізатора Stat Fax 303 Plus (США).

Результати. У чоловіків з хронічним атрофічним гастритом спостерігається більш виражений дисбаланс в бік прозапальних цитокінів, зокрема рівень ІЛ-18 вищий в 1,7 раза ($p < 0,05$) в осіб чоловічої статі, ніж у жінок. Вміст VEGF у сироватці крові чоловіків перевищував аналогічний показник у жінок в 1,4 раза ($p < 0,05$). При цьому дані щодо ІЛ-8 у сироватці крові жінок вірогідно не відрізнялись від контрольних значень: 4,6 (2,55; 12,4) пг/мл проти 3,5 (2,62; 5,2) пг/мл ($p > 0,05$). Водночас у чоловіків вміст цього цитокіну був вірогідно підвищеним до 5,35 (3,63; 10,53) пг/мл ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою та в 1,3 раза ($p > 0,05$) порівняно із жінками. Рівень TNF- α не мав гендерної різниці, становлячи у чоловіків 0,40 (0,20; 2,00) пг/мл, у жінок 0,30 (0,10; 1,20) пг/мл. Статистич-

но значущої різниці вмісту TNF- α у хворих обох статей та осіб контрольної групи не встановлено. Рівень прозапального цитокіну ІЛ-10 не має суттєвої гендерної різниці у хворих з передраковими станами шлунка.

Висновок. На гендерні відмінності показників прозапальних цитокінів ІЛ-18 та VEGF варто зважати при оцінці та інтерпретації клінічних проявів у хворих на хронічний атрофічний гастрит (особливо чоловічої статі) та при спостереженні за ефективністю їх лікування.

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

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

Тонус анатомічних звужень езофагогастроуденальної зони у пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми

Мета: оцінити тонус анатомічних звужень езофагогастроуденальної зони у пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) за допомогою пневмобалонної манометрії.

Матеріали та методи. Дослідження проведено у 55 пацієнтів з ГСОД, розподілених за типами: аксіальні ($n = 41$), параезофагеальні ($n = 6$), змішані ($n = 8$). Тонус анатомічних звужень вимірювали із застосуванням методу ендоскопічної пневмобалонної манометрії. Показники тиску розраховувались у міліметрах ртутного стовпця як відносна величина піку тиску при проходженні балона через зону сфінктера в напрямку знизу вгору, за виключенням фонового рівня в нижче розташованому відділі травного каналу. Використовували датчик Art-lineAS-00013, з'єднаний з блоком цифрової обробки сигналів MNX-01. Кількісні відмінності оцінювали методом парних порівнянь, дані вважали вірогідно відмінними при похибці, меншій за 0,05.

Результати. За результатами дослідження встановлено, що у пацієнтів з ГСОД середні показники зростання тиску в балоні під час проходження зони нижнього стравохідного сфінктера (НСС) становили ($12,9 \pm 3,3$) мм рт.ст., що на 34,4 % ($p < 0,05$) нижче порівняно з контрольною групою, тоді як при проходженні пілородуоденального сфінктера — ($31,0 \pm 2,9$) мм рт.ст., що в 2,4 раза більше ($p < 0,01$) порівняно із зоною НСС та в 1,8 раза вище порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). У пацієнтів з аксіальними ГСОД тиск при проходженні зони НСС становив ($15,4 \pm 4,5$) мм рт.ст., тоді як тиск у пілородуоденальній зоні був в 2,1 раза вище ($p < 0,05$) та становив ($32,7 \pm 3,7$) мм рт.ст. У пацієнтів з параезофагеальними ГСОД тиск у балоні під час проходження НСС становив ($11,5 \pm 5,1$) мм рт.ст., а в зоні пілородуоденального сфінктера — ($26,1 \pm 7,4$) мм рт.ст., що не мало статистично вірогідних відмінностей, однак є тенденція до переважання тиску на 57 % в зоні пілородуоденального сфінктера. У пацієнтів зі змішаними ГСОД під час дослідження не було вияв-

лено супротиву проходженню балону в зоні НСС, тоді як в зоні пілородуоденального сфінктера відмічалось зростання тиску в балоні до $(29,9 \pm 11,1)$ мм рт.ст. щодо тиску в балоні, розміщеному в порожнині цибулини дванадцятипалої кишки.

Висновки. Встановлено, що у пацієнтів з ГСОД знижений тонус в зоні НСС на 34 % ($p < 0,05$), а тиск у балоні під час проходження зони пілородуоденального сфінктера був в 2,4 раза вище, ніж під час проходження зони НСС. Найнижчий тиск ($(0,16 \pm 0,16)$ мм рт.ст.) у зоні НСС був у групі пацієнтів зі змішаними ГСОД.

Пролом Н.В., Коненко І.С., Тарабаров С.О., Дементій Н.П., Адамська І.М., Тітова М.В.

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

Відеоендоскопічна ультразвукова сонографія підслизових утворень дванадцятипалої кишки

Мета: оцінити можливості ендоскопічного ультразвукового дослідження (EUS) в діагностиці вогнищевих підслизових утворень дванадцятипалої кишки (12ПК).

Матеріали та методи. Виконано EUS 3 хворим з попереднім діагнозом «підслизова пухлина 12ПК» в умовах ДУ «Інститут гастроентерології НАМНУ». У кожному окремому випадку за даними попереднього амбулаторного ендоскопічного дослідження виявлена підслизова пухлина 12ПК. Пацієнти направлені на дообстеження з метою уточнення локалізації новоутворення. Дослідження виконували на відеосистемі Sonoscape UR-500 ендоскопом з радіальним ультразвуковим датчиком та доплерівській системі експертного класу Sonoscape S60.

Результати. За результатами дослідження встановлено локалізацію вогнища у 12ПК (від верхньої частини до висхідної), ехогенність (від анехогенних до гіперехогенних ділянок) та структуру (однорідна, неоднорідна) новоутворення, консистенцію (з переважанням рідного/тканинного компонента), розміри вогнищевих утворень (від 7 до 16 мм) у кожному випадку; за допомогою компресійної еластографії отримано коефіцієнт деформації тканини (КДТ) підслизового утворення в кожному випадку (якісний показник залежно від переважання кольорового патерна, кількісний показник КДТ від 0,9 до 3,3); оцінено тип васкуляризації (периферичний, з живлячою судиною, змішаний) та визначено градацію за шкалою інтенсивності (скудна, помірна, виражена); проведено оцінку розмежування кожного шару стінки 12ПК в міліметрах (поверхневий шар, слизова оболонка, підслизова, м'язова та серозна) та деталізацію меж підслизового утворення 12ПК в міліметрах.

Висновки. EUS дозволяє виконувати високоінформативну ендосонографічну діагностику підслизових утворень 12ПК на сучасному рівні з визначенням екстрамуральної компресії; завдяки EUS з'явилася можливість визначення поширеності патологічного процесу та ступеня внутрішньостінкової інвазії, деталізації шарів стінки 12ПК з оцінкою кровотоку, жорсткості

тканини. EUS забезпечує проведення диференціальної діагностики підслизових утворень з інфільтративними змінами прилеглих тканин та дозволяє точно визначати шар стінки 12ПК, із якого виникає новоутворення.

Сімонова О.В., Мосійчук Л.М., Коненко І.С., Петішко О.П.

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

Аналіз макроскопічних передракових змін слизової оболонки шлунка у хворих на атрофічний гастрит, поєднаний з патологією щитоподібної залози

Мета: провести аналіз передракових змін слизової оболонки (СО) шлунка за даними ендоскопічного дослідження з режимами збільшення і вузькосмугової візуалізації (NBI) у хворих на атрофічний гастрит (АГ), поєднаний зі структурними змінами щитоподібної залози (ЩЗ).

Матеріали та методи. Макроскопічний стан СО шлунка вивчали за допомогою ендоскопії з використанням відеоендоскопічної системи EVIS EXERA III з гастроскопом Olympus 190 (Японія), що дозволяє з високою вірогідністю діагностувати передракові зміни; ендоскопія була проведена 121 хворому (90 жінок, 31 чоловік, середній вік $(59,3 \pm 2,5)$ року). Сонологічне дослідження ЩЗ проведено на сканері Toshiba Xario лінійним трансдюсером з частотою 5–12 МГц. За його результатами хворі на АГ були розподілені на наступні групи: I група — хворі на АГ з вогнищевими змінами в ЩЗ (60 осіб), II група — хворі на АГ з дифузними змінами в ЩЗ (28 осіб), III — хворі на АГ без змін в ЩЗ (33 особи). Проведено кореляційний аналіз отриманих даних.

Результати. Виявлено, що пацієнтам з вогнищевими змінами в ЩЗ були притаманні збільшення частоти дифузних атрофічних змін СО шлунка (порівняно з III групою), збільшення частоти і поширеності вузлувато-бугристого рельєфу ($p < 0,05$, порівняно з II й III групами), збільшення частоти поліпів шлунка (порівняно з III групою, $p < 0,05$), збільшення частоти ксантом шлунка (вдвічі частіше, ніж в II групі, й в чотири рази — порівняно з III групою, $p < 0,05$). Відмічено переважання частоти дифузного поширення кишкової метаплазії (КМ) СО шлунка у пацієнтів з вогнищевими змінами в ЩЗ (75,0 %) порівняно з II й III групами (42,8 й 42,4 % відповідно), що є вагомою ознакою прогресування передракових змін ($p < 0,05$). Дисплазію СО шлунка виявлено тільки у пацієнтів з вогнищевими змінами ЩЗ (15,0 %, $p < 0,05$), що у всіх випадках поєднувалось з наявністю КМ СО. Виявлені закономірності було підтверджено результатами кореляційного аналізу.

Висновок. Таким чином, проведений аналіз показав існування тісного взаємозв'язку між структурними змінами ЩЗ (перш за все вогнищевих характеру) й розвитком передракових змін СО шлунка, що свідчить про необхідність подальшого ретельного вивчення даної проблеми.

Сімонова С.А., Сімонова О.В.,
Хоменко О.М.

Дніпровський державний медичний університет,
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
Дніпровський національний університет
імені О. Гончара, м. Дніпро, Україна

Вираженість стресостійкості і стресу у підлітків-випускників з різним рівнем навчального навантаження

Мета: провести аналіз рівня стресостійкості (РС) та вираженості стресу серед підлітків випускних класів залежно від їх навчального навантаження.

Матеріали та методи. Дослідження проведено в м. Дніпрі (Україна) із залученням учнів 11 класів середніх загальноосвітніх шкіл (СЗШ) (I група — 32 учня) і спеціалізованих шкіл з підвищеним рівнем навчання (ліцеїв) (II група — 52 учня). Рівень стресостійкості вивчали за допомогою стандартизованого опитувальника «Стійкість до стресу» (розрізняли високий, помірний, низький РС). Вираженість стресу оцінювали за варіабельністю серцевого ритму (ВСР), а саме за визначенням симпатовагального балансу (розрізняли ваготонію, ейтонію, симпатикотонію) та стрес-індексу (СІ) (оцінювали як норму, тривожність, больовий синдром), що вивчали за результатами PRECISE-діагностики (хмарна технологія автоматизованої інтерпретації ЕКГ).

Результати. Аналіз анкетування показав, що серед підлітків I групи РС у період навчального навантаження практично майже порівну розподілявся між високим та помірним (53,1 та 40,6 % відповідно). Серед ліцеїстів частота різко зниженого РС була істотно вищою, ніж в I групі ($p < 0,05$), і виявлена у кожного другого підлітка. Високий РС виявлено лише у 11,5 % ліцеїстів, що значно менше, ніж в I групі ($p < 0,05$). Аналіз частоти різних видів тону автономної нервової системи серед підлітків показав, що в I групі переважала частота ваготонії (55,6 %) та ейтонії (27,8 %); більше ніж у половини учнів II групи (53,6 %) виявлено симпатикотонію ($p < 0,05$). Середні значення СІ були вірогідно вищими у підлітків-ліцеїстів на відміну від учнів СЗШ, у яких значення СІ у середньому були нормальними. У більшості підлітків I групи (77,8 %) виявлено нормальні значення СІ ($p < 0,05$), і лише у 22,2 % — ознаки тривожності, у той час як більше ніж у половини ліцеїстів (53,6 %) визначено ознаки тривожності ($p < 0,05$).

Висновки. Отримані дані свідчать про значне зниження рівня стресостійкості й підвищення рівня стресу у підлітків-випускників, особливо з високим рівнем навчального навантаження. Для своєчасної діагностики цих станів показано проведення анкетування учнів для виділення серед них осіб зі зниженим рівнем стресостійкості, які потребують подальшого обстеження з аналізом ВСР з метою своєчасного виявлення ознак стресу та проведення корекції режиму дня та навчання.

Сімонова О.В., Стойкевич М.В.,
Федорова Н.С.

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

Аналіз особливостей ендоскопічної картини слизової оболонки товстої кишки у хворих на виразковий коліт залежно від тяжкості перебігу захворювання

Мета: оцінити макроскопічний стан слизової оболонки (СО) товстої кишки (ТК) у хворих на виразковий коліт (ВК) залежно від тяжкості перебігу захворювання.

Матеріали та методи. Ендоскопічне дослідження ТК виконано 61 хворому на ВК (37 жінок, 24 чоловіки), з них 5 пацієнтів з перебігом хвороби легкого ступеня (I група), 41 — середнього ступеня (II група), 15 — тяжкого ступеня (III група).

Результати. Аналіз ендоскопічних змін ТК залежно від тяжкості перебігу захворювання показав, що у всіх групах розподіл пацієнтів за локалізацією ураження суттєво не відрізнявся й переважала частота лівобічного ураження ТК. Частота основних ендоскопічних ознак виразкового коліту підвищувалась разом зі збільшенням тяжкості хвороби. Частота згладженості складок була суттєво вищою у пацієнтів II й III груп порівняно з хворими з легким перебігом ВК, у яких у всіх випадках складчастість була збереженою ($p < 0,05$). У пацієнтів з середньою тяжкістю ВК (II група) відмічено суттєве зростання частоти стертості судинного рисунка, геморагій, дефектів СО (ерозій й виразок), слизового нальоту, кровоточивості СО порівняно з I групою ($p < 0,05$) й тенденцію до збільшення частоти набряку СО ТК ($p > 0,05$). У пацієнтів з тяжким перебігом ВК (III група) порівняно з хворими I групи виявлено суттєве збільшення частоти практично всіх основних ендоскопічних ознак виразкового коліту (гіперемія, набряк СО, стертість судинного рисунка, наявність геморагій, дефектів (ерозій, виразок), фібринозного нальоту, кровоточивості СО) ($p < 0,05$). Посилення ендоскопічних проявів виразкового коліту при зростанні тяжкості хвороби було підтверджено й зростанням ступеня ендоскопічної активності ВК, визначеним за індексом Мейо: у I групі переважала частота стадій ремісії й мінімальної активності (40,0 %); у групі з перебігом захворювання середньої тяжкості переважала частота помірної й вираженої активності ВК (41,5 і 48,8 %); а серед хворих III групи суттєво переважала частота вираженої активності ВК (80,0 %) ($p < 0,05$).

Висновок. Таким чином, проведення порівняльного аналізу ендоскопічної картини СО ТК залежно від тяжкості перебігу виразкового коліту дозволило встановити суттєве зростання частоти ендоскопічних проявів захворювання й ступеня ендоскопічної активності разом з посиленням тяжкості перебігу НВК.

Сірчак Є.С., Сабовчик К.В., Стрижак В.В.,
Фабрі З.Й., Рего О.Ю.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
м. Ужгород, Україна

Дисфункція ендотелію у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та ожиріння й ураження нирок, інфікованих COVID-19

Мета: дослідити лабораторно-інструментальні показники дисфункції ендотелію (ДЕ) у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) та ожиріння і ураження нирок, інфікованих COVID-19.

Матеріали та методи. Обстежено 48 хворих на НАЖХП та ожиріння, що мали підтверджений діагноз COVID-19 пневмонії (позитивна полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР-тест) до РНК SARS-CoV-2 (ген RdRP SARS-CoV-2, ген E SARS-CoV-2). При антропометричному дослідженні розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Ступінь ураження печінки розраховано з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), а також фібротесту та результатів еластометрії печінки. Для дослідження функціонального стану нирок в обстежених пацієнтів розраховано швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) із використанням показника креатиніну та цистатину С. У сироватці крові проводили визначення показників ендотеліну-1 (ЕТ-1) (тест-система фірми «Biomedica», Австрія). Для дослідження стану судинного ендотелію визначали ендотелійзалежну (ЕЗВД) та ендотелійнезалежну вазодилатацію (ЕНВД) на плечовій артерії (ПА) за методикою D. Celermajer.

Результати. У обстежених хворих на НАЖХП та ожиріння і ураження нирок, інфікованих COVID-19, встановлено збільшення рівня ЕТ-1 у сироватці крові (до $(1,45 \pm 0,12)$ фмоль/мл при нормі $(0,35 \pm 0,07)$ фмоль/мл у контрольній групі, $p < 0,01$). При проведенні проби з реактивною гіперемією діагностовано зменшення діаметра ПА на початку дослідження, а також на 30 та 60 секундах реактивної гіперемії, а саме до $(3,71 \pm 0,11)$ мм, до $(4,48 \pm 0,17)$ мм та до $(4,05 \pm 0,09)$ мм відповідно при нормі $(4,32 \pm 0,15)$ мм, $(5,28 \pm 0,12)$ мм та $(4,70 \pm 0,10)$ мм у контрольній групі ($p < 0,05$). Виявлено також сповільнення швидкості кровотоку по ПА до $(70,18 \pm 0,20)$ см/с при нормі $(97,15 \pm 0,23)$ см/с у контрольній групі, $p < 0,01$. Встановлено зниження показника ЕЗВД та ЕНВД (до $(8,16 \pm 0,07)$ % та до $(16,55 \pm 0,17)$ % при нормі $(13,77 \pm 0,12)$ % та $(25,33 \pm 0,27)$ % у контрольній групі, $p < 0,05$). Отже, проведені дослідження вказують на наявність ДЕ в обстежених нами пацієнтів.

Висновок. У хворих на НАЖХП та ожиріння і ураження нирок, інфікованих COVID-19, має місце ДЕ, що проявляється збільшенням рівня ЕТ-1 у сироватці крові, а також сповільненням кровотоку по ПА та зниженням показників ЕЗВД та ЕНВД у пробі з реактивною гіперемією.

Сірчак Є.С., Цьока С.А.,
Сірчак С.С., Коваль В.Ю.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
м. Ужгород, Україна

Рівень гастрину та холецистокініну у сироватці крові хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та спондилоартрит хребта

Мета: вивчити особливості зміни рівня гастрину (ГН) та холецистокініну (ХЦК) у сироватці крові хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) та спондилоартрит хребта (САХ).

Матеріали та методи. Обстежено 36 хворих з ГЕРХ та САХ. Усім обстеженим хворим проведено загальноклінічні методи дослідження. Для підтвердження діагнозу ГЕРХ в обстежуваних хворих з САХ виконано фіброєзофагогастроудоденоскопію (ФЕГДС), а також проведено добовий рН-моніторинг (за методикою проф. В.Н. Чернобрового). У сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу в обстежених хворих визначено рівень ГН (ELISA Gastrin-EIA test kit Cat. No CS001 30) та ХЦК (тест-система «Peninsula Laboratories», США).

Результати. Аналіз рівня ГН та ХЦК у сироватці крові у хворих на ГЕРХ та САХ вказує на їх зміни порівняно з показниками контрольної групи. При цьому встановлено різні рівні гастроінтестинальних гормонів (ГІГ) в обстежених пацієнтів, а саме виявлено зниження рівня ГН у 22 (61,1 %) хворих (до $(43,8 \pm 1,5)$ пг/мл при нормі $(77,5 \pm 2,1)$ пг/мл у контрольній групі, $p < 0,05$) і ХЦК — у 14 (38,9 %) (до $(0,48 \pm 0,07)$ нг/мл при нормі $(0,92 \pm 0,14)$ нг/мл у контрольній групі, $p < 0,01$) у сироватці крові. У частки хворих на ГЕРХ та САХ встановлено збільшення показника ГН (до $(170,4 \pm 4,6)$ пг/мл, $p < 0,01$) та ХЦК (до $(1,23 \pm 0,08)$ нг/мл, $p < 0,05$) у сироватці крові. Виявлено залежність між показниками ГІГ та видом рефлюксу у даних пацієнтів, а саме сильний кореляційний зв'язок між зниженням рівня ГН та ХЦК у хворих на ГЕРХ та САХ із переважанням кислих рефлюксів ($r = 0,94$; $p < 0,01$, та $r = 0,86$; $p < 0,01$ відповідно) та середньої сили інтенсивності залежність між показником ГН в обстежених хворих із переважанням лужних рефлюксів ($r = 0,66$; $p < 0,05$), а також зворотній зв'язок між рівнем ХЦК та переважанням лужних рефлюксів при ГЕРХ та САХ ($r = -0,74$; $p < 0,05$). Отже, у хворих на ГЕРХ та САХ встановлено різноспрямовані зміни ГІГ, що впливають на секреторну та моторно-евакуаторну функції нижньої частини сфінктерного апарата стравоходу та шлунка.

Висновки. У хворих на ГЕРХ та САХ при кислих рефлюксах встановлено зниження рівня гастрину та холецистокініну у сироватці крові, тоді як при лужних рефлюксах виявлено, навпаки, підвищення концентрації гастрину та холецистокініну.

Степанов Ю.М., Стойкевич М.В.,
Кленіна І.А., Татарчук О.М.,
Карачинова В.А.

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

Зв'язок летких жирних кислот з кальпротектином у хворих із хронічними запальними захворюваннями кишечника

Мета: оцінити вміст кальпротектину та летких жирних кислот (ЛЖК) у калі хворих із хронічними запальними захворюваннями кишечника (ХЗЖК).

Матеріали та методи. Проведено обстеження 61 хворого на ХЗЖК. Серед хворих було 33 (54,1 %) чоловіки та 28 (45,9 %) жінок віком від 20 до 66 років (середній показник становив $(41,80 \pm 1,14)$ року). Усі хворі були розділені на дві групи: I група — 46 хворих на неспецифічний виразковий коліт (НВК) та II група — 15 хворих на хворобу Крона (ХК). Контрольну групу становили 10 практично здорових людей (донорів). Визначення кальпротектину в зразках калу проводилось ІФА за допомогою набору фірми «Immundiagnostik», Germany. Визначення ЛЖК у калі проводили за допомогою апаратно-програмного комплексу для медичних досліджень з використанням газового хроматографа «Хроматек-Кристал 5000».

Результати. Встановлено вірогідне підвищення вмісту фекального кальпротектину та залежність його кількості від нозології захворювання. Так, медіана його рівня у хворих на НВК вірогідно була вищою в 3,5 раза ($p < 0,05$), ніж у хворих на ХК. Виявлені зміни супроводжувалися підвищенням умісту пропіонової (C_3) кислоти та зниженням оцтової (C_2) і масляної (C_4) кислот у копрофільтраті обстежених хворих. Виявлений дисбаланс у вмісті летких жирних кислот у калі пацієнтів призводив до підвищення суми жирних кислот, яке було більшим у пацієнтів з хворобою Крона в 1,7 раза порівняно з пацієнтами з НВК. Встановлено зв'язок між рівнем кальпротектину та вмістом ЛЖК у калі. Так, проведений кореляційний аналіз дозволив встановити у хворих на ЗЖК зв'язок рівня ФК із вмістом пропіонової кислоти ($r = 0,370$; $p = 0,046$).

Висновок. Дослідження фекального кальпротектину та летких жирних кислот при запальних захворюваннях кишечника можна використовувати як скринінг для верифікації захворювання кишечника.

Степанов Ю.М., Татарчук О.М.,
Завгородня Н.Ю., Кленіна І.А.,
Коненко І.С., Петішко О.П.

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

Інсулінорезистентність при формуванні неалкогольного фіброзу печінки у дітей

Мета: визначити зміни індексу НОМА-IR при формуванні неалкогольного фіброзу печінки у дітей.

Матеріали та методи. Обстежено 50 дітей із надмірною масою тіла та ожирінням, які знаходилися на лікуванні у відділенні дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». За даними транзйентної еластографії (FibroScan®502touch, Echoscense, Франція) діти були розділені на чотири групи: I група — 13 дітей, хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) з фіброзом $\geq F1$, II — 16 дітей із НАЖХП без фіброзу, III — 11 дітей із ожирінням або надмірною масою тіла без НАЖХП та без фіброзу. Контрольну IV групу становили 10 дітей із нормальною масою тіла без НАЖХП та фіброзу печінки. У сироватці крові імуноферментним методом визначали рівень інсуліну за допомогою набору фірми «DRG International, Inc.», Germany. Індекс НОМА-IR розраховували за формулою: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)} / 22,5$.

Результати. У хворих I групи встановлено вірогідне збільшення медіани рівня інсуліну (в 3,1 раза, $p < 0,05$) та індексу НОМА-IR (в 3,3 раза, $p < 0,05$) щодо показників контрольної групи. Водночас у дітей I групи спостерігалось підвищення середнього рівня інсуліну (в 2,1 раза, $p < 0,05$) та НОМА-IR (в 2,4 раза, $p < 0,05$) порівняно із відповідними значеннями хворих III групи. У хворих II групи спостерігали підвищення медіани концентрації інсуліну в 2,1 раза ($p < 0,05$) порівняно із групою контролю. Індекс НОМА-IR також був підвищений в 1,6 раза ($p < 0,05$) та в 2,1 раза ($p < 0,05$) порівняно з його рівнем у III групі та групі контролю відповідно. Виявлено міцний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем інсуліну та індексом НОМА-IR ($r = 0,988$; $p < 0,01$). Індекс НОМА-IR позитивно корелював із ступенем фіброзу печінки ($r = 0,373$; $p = 0,019$).

Висновки. У хворих з НАЖХП із фіброзом печінки спостерігається значне підвищення рівня інсуліну (в 3,1 раза, $p < 0,05$) та індексу НОМА-IR (в 3,3 раза, $p < 0,05$), що свідчить про прогресування інсулінорезистентності у цих хворих. Збільшення ступеня фіброзу позитивно корелює зі зростанням інсулінорезистентності.

Стойкевич М.В., Тарасова Т.С.,
Федорова Н.С., Татарчук О.М.

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

Стан гуморального імунітету у хворих з виразковим колітом залежно від тяжкості і тривалості захворювання

Мета: дослідити зміни показників гуморального імунітету у пацієнтів з виразковим колітом (ВК) залежно від тяжкості та тривалості захворювання.

Матеріали та методи. Обстежений 61 хворий на ВК. Пацієнти розподілені на групи залежно від тяжкості, визначеної за індексом Мейо: легкий ступінь ВК — 5 пацієнтів (I група), ВК середнього ступеня — 41 пацієнт (II група), 15 пацієнтів — ВК тяжкого ступеня (III група). Рівень ІЛ-10, TNF- α , IgG4 в сироватці крові визначали імуноферментним методом.

Результати. Для хворих на ВК характерно вірогідне підвищення вмісту IgG4 в 1,9 раза ($p < 0,05$), TNF- α в 9,2 раза ($p < 0,05$) порівняно із контрольною групою, тоді як концентрація протизапального цитокіну IL-10 була нижчою, ніж у контрольній групі; у результаті цього зростає значення співвідношення TNF- α /IL-10. Медіана рівня TNF- α збільшується із зростанням тривалості захворювання (в 7,4 раза ($p < 0,05$) при тривалості до 1 року, в 9,2 раза ($p < 0,05$) при тривалості від 1 до 10 років та в 11,2 раза ($p < 0,05$) — понад 10 років). Для хворих із тривалістю ВК 6–10 років характерні найвищі значення IgG4 та рівень співвідношення TNF- α /IL-10. Рівень IgG4 перевищував значення норми у 40,0 % хворих I групи, у 48,8 % хворих II групи та у 25,0 % хворих III групи. Медіана вмісту була підвищена в 1,4 раза ($p > 0,05$) у I групі, в 2,3 раза ($p < 0,05$) у II групі та в 1,5 раза ($p < 0,05$) у III групі. Найбільший рівень IgG4 у сироватці крові було визначено у II групі. Рівень TNF- α був вірогідно вищий у I групі в 4,8 раза ($p < 0,05$), у II групі в 8,2 раза ($p < 0,05$) та у III групі в 11,6 раза ($p < 0,05$). Крім того, у III групі концентрація TNF- α була вірогідно вищою в 2,4 раза ($p < 0,05$) порівняно із його рівнем у II групі. Збільшення ступеня тяжкості перебігу ВК супроводжується зростанням вмісту TNF- α , що підтверджується встановленим кореляційним зв'язком рівня TNF- α із тяжкістю захворювання ($r = +0,288$; $p = 0,026$). Встановлено кореляцію TNF- α із IgG4 ($r = +0,296$; $p = 0,022$).

Висновки. Ступінь підвищення вмісту TNF- α корелює з тяжкістю перебігу захворювання та залежить від тривалості перебігу. Максимальний вміст IgG4 у сироватці крові визначено при тривалості захворювання від 6 до 10 років та у хворих із ВК середнього ступеня тяжкості, що може вказувати на протективну дію IgG4.

Стойкевич М.В., Федорова Н.С.,
Шевцова З.І.

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

Зміни у складі мікрофлори товстої кишки у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника

Мета: вивчити особливості змін у складі мікрофлори товстої кишки (ТК) у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника (ХЗК) залежно від ступеня тяжкості.

Матеріали та методи. Обстежено 68 хворих на ХЗК (10 пацієнтів з хворобою Крона (ХК) та 58 — з виразковим колітом (ВК)). Хворі були поділені за ступенем тяжкості (по 5 осіб з середнім та тяжким ступенем перебігу ХК, 5 осіб з легким ступенем перебігу ВК, 42 пацієнти з середнім ступенем ВК та 11 осіб з тяжким перебігом ВК). Дослідження складу мікрофлори ТК проводили методом посіву десятикратних розведень на стандартний набір елективних та диференційно-діагностичних поживних середовищ. Порівнювали показники еубіозу та 3 ступенів дисбактеріозу (ДІ, ДІІ, ДІІІ) та відхилення у якісному складі мікрофлори ТК.

Результати. Зміни складу мікрофлори виявлено у 100,0 %. Частіше зустрічався ДІІ (47,1 %). Встановлено різницю у вираженості дисбіотичних порушень між ВК та ХК. При ХК частіше за все зустрічався ДІІІ (40 %), а ДІ та ДІІ зустрічались з однаковою частотою — по 30 %. У пацієнтів з ХК середнього ступеня ДІІ та ДІІІ були встановлені в однакової кількості хворих (у 40 %), і лише у 20 % осіб спостерігався ДІ. При тяжкому перебігу ХК з однаковою частотою зустрічався ДІ та ДІІІ (по 40 %), а ДІІ був у 20 %. Серед хворих на ВК ДІІ (50 %) домінував над ДІ (17,3 %) та ДІІІ (32,7 %). При аналізі груп ВК різних ступенів тяжкості ця тенденція спостерігалась тільки при середній тяжкості перебігу хвороби (54,8 %), тоді як при легкому ВК переважав ДІІІ (60 %), а при тяжкому перебігу ДІІІ зустрічався з однаковою частотою з ДІІІ (45,5 %). Зміни якісного складу мікробіоценозу ТК були обумовлені дисбалансом аеробної та анаеробної мікрофлори. Спостерігалось зменшення кількості біфідо- і лактофлори, підвищення гемолітичних біоварів *E. coli*, фекальних стрептококів, умовно-патогенних мікроорганізмів та дріжджеподібних грибів. Ентеробактерії роду *Proteus* було виділено у хворих з обома нозологіями (ВК — 11,2 % та ХК — 1,5 %). У групі ВК частіше виділялись умовно-патогенні бактерії, а *Enterobacter aerogenes* та *Klebsiella* були висіяні тільки у хворих з ВК (5,2 та 15,5 % відповідно). У 50 % хворих був підвищений рівень дріжджеподібних грибів роду *Candida*, серед яких переважали пацієнти з ВК. Крім того, у 8,8 % хворих на ВК та у 1,5 % хворих на ХК висіяно гемолітичні біовари *E. coli*, при цьому у хворі з ХК спостерігалось їх домінування над *E. coli* з нормальною ферментативною активністю.

Висновок. У групі з легким перебігом ВК домінував дисбіоз III ступеня, у групі з тяжким перебігом дисбіоз II та III ступеня спостерігався з однаковою частотою. У хворих з тяжким перебігом ХК в 2 рази частіше зустрічався дисбіоз I та III ступенів (40 %), ніж ДІІ (20 %).

Тарабаров С.О., Пролом Н.В.,
Коненко І.С., Недзвецька Н.В.,
Дементій Н.П., Адамська І.М.

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

Відеоендоскопічна ультразвукова діагностика патології шлунково-кишкового тракту

Мета: оцінити значущість відеоендоскопічної сонографії (EUS) у дослідженні патології шлунково-кишкового тракту шляхом огляду літературних джерел.

Матеріали та методи. Проведено аналіз 27 літературних джерел за період з 2010 до 2021 року; із них 67 % зарубіжних і 33 % вітчизняних авторів.

Результати. За даними проаналізованих літературних джерел, EUS використовується із середини 1980-х років, спочатку лише як діагностичний метод, згодом — як терапевтичний, малоінвазивний хірургічний інструмент, що має значний вплив на діагностику й лікування

доброякісних і злоякісних новоутворень. EUS — метод ендоскопічної діагностики, у процесі якої проводиться внутрішньопросвітне ультразвукове сканування стінок досліджуваного органа шлунково-кишкового тракту, а також прилеглих до них анатомічних структур. Колеги азіатської школи W. Fu і M. Носке зі співавторами вважають, що EUS — це єдиний можливий метод візуалізації шарів стінки стравоходу, шлунка, кишечника. С. R. Simons-Linares et al. розглядають сучасні свідчення безпеки й ефективності EUS при захворюваннях верхнього й нижнього відділів шлунково-кишкового тракту, заднього середостіння, підшлункової залози, жовчних протоків, жовчного міхура, печінки, заочеревинного простору, надниркових залоз і нирок. EUS зарекомендувала себе як метод вибору в діагностиці конкрементів до 5 мм термінального відділу холедоху й у визначенні лікувальної тактики ведення таких пацієнтів (Manes G. et al.). Колеги з європейської асоціації EUS вивчають можливості діагностики підслизових утворень, пріоритетний напрямок — високоінформативна діагностика для розмежування утворення стінки й пухлин, що деформують просвіт порожнистого органа, з метою уточнення діагнозу, характеру новоутворення і його локалізації щодо шарів стінки шлунка й дванадцятипалої кишки. Існує велика кількість джерел, які описують з високим рівнем доказовості EUS як засіб візуалізації, що дозволяє точно визначити стадію раку підшлункової залози більше ніж у 90 % випадків.

Висновок. Вагомість відеоендоскопічної ультрасонографії як методу універсальної скринінгової діагностики захворювань травної системи невелика. Проте для вирішення чітко окресленого клінічного завдання й оцінки важкодоступних для стандартного ультразвукового дослідження ділянок шлунково-кишкового тракту EUS є єдиним сучасним високоінформативним методом діагностики.

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

Вплив цитокінів на інсулінорезистентність у дітей з надмірною масою тіла та ожирінням

Мета: оцінити зміни рівня цитокінів при розвитку інсулінорезистентності у дітей із надмірною масою тіла та ожирінням.

Матеріали та методи. Було обстежено 104 дитини із надмірною масою тіла та ожирінням (середній вік $12,15 \pm 2,51$ року). Залежно від рівня НОМА-IR діти були розподілені на 3 групи: I групу становили 23 дитини із нормальним рівнем НОМА-IR (до 75 перцентилу відповідно до віку та статі), II група — 46 дітей із помірним підвищенням (НОМА-IR до 6,0), III група — 35 дітей із значним підвищенням (НОМА-IR більше ніж 6,0). Оцінку стану трофіки проводили шляхом розрахунку індексу маси тіла (ІМТ) та зіставлення з табли-

цями сигмальних відхилень (Z-score) значень ІМТ відповідно до віку й статі. При значенні ІМТ у межах 1–2 Z-score діагностували надмірну масу тіла, при перевищенні ІМТ межі 2 Z-score діагностували ожиріння. Імуноферментним методом у сироватці крові визначали вміст інсуліну (DRG International, Inc., Німеччина), інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-10 (IL-10), фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α). Оцінку інсулінорезистентності проводили за допомогою гомеостатичної моделі з розрахунком індексу НОМА-IR за формулою: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)} / 22,5$.

Результати. У досліджуваних групах спостерігалось зростання середніх рівнів прозапальних цитокінів, яке відбувалось паралельно зі збільшенням НОМА-IR. Так, медіана рівня IL-6 у хворих III групи була в 2,5 раза ($p < 0,05$) вищою, а медіана рівня TNF- α — в 2,0 раза ($p < 0,05$) вищою порівняно із відповідними показниками II групи. У той же час вміст протизапального цитокіну IL-10 знижувався у міру зростання інсулінорезистентності. Так, медіана вмісту IL-10 у дітей III групи була в 1,5 раза ($p = 0,1$) нижчою порівняно з II групою. Виявлений позитивний кореляційний зв'язок рівнів IL-6 та інсуліну ($r = 0,432$; $p < 0,05$), індексу НОМА-IR ($r = 0,416$; $p < 0,01$), TNF- α ($r = 0,768$; $p < 0,01$).

Висновки. У дітей з надмірною масою тіла та ожирінням прогресування інсулінорезистентності супроводжується активацією механізмів запалення, зростанням рівнів прозапальних цитокінів (TNF- α і IL-6), що підтверджується позитивним кореляційним зв'язком TNF- α , IL-6 та НОМА-IR, а також зменшенням вмісту IL-10.

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

Інсулінорезистентність при формуванні неалкогольного фіброзу печінки у дітей

Мета: визначити зміни індексу НОМА-IR при формуванні неалкогольного фіброзу печінки у дітей.

Матеріали та методи. Обстежено 50 дітей із надмірною масою тіла та ожирінням, які знаходилися на лікуванні у відділенні дитячої гастроентерології ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». За даними транз'єнтної еластографії (FibroScan®502touch, Echosense, Франція) діти були розділені на чотири групи: I група — 13 дітей, хворих на неалкогольний жирову хворобу печінки (НАЖХП) з фіброзом $\geq F1$, II — 16 дітей із НАЖХП без фіброзу, III — 11 дітей із ожирінням або надмірною масою тіла без НАЖХП та без фіброзу. Контрольну IV групу становили 10 дітей із нормальною масою тіла без НАЖХП та фіброзу печінки. У сироватці крові імуноферментним методом визначали рівень інсуліну за допомогою набору фірми «DRG International, Inc.», Germany. Індекс НОМА-IR розраховували за формулою: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)} / 22,5$.

Результати. У хворих I групи встановлено вірогідне збільшення медіани рівня інсуліну (в 3,1 раза, $p < 0,05$) та індексу НОМА-IR (в 3,3 раза, $p < 0,05$) щодо показників контрольної групи. Водночас у дітей I групи спостерігалось підвищення середнього рівня інсуліну (в 2,1 раза, $p < 0,05$) та НОМА-IR (в 2,4 раза, $p < 0,05$) порівняно із відповідними значеннями хворих III групи. У хворих II групи спостерігали підвищення медіани концентрації інсуліну в 2,1 раза ($p < 0,05$) порівняно із групою контролю. Індекс НОМА-IR також був підвищений в 1,6 раза ($p < 0,05$) та в 2,1 раза ($p < 0,05$) порівняно з його рівнем у III групі та групі контролю відповідно. Виявлено міцний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем інсуліну та індексом НОМА-IR ($r = 0,988$; $p < 0,01$). Індекс НОМА-IR позитивно корелював із ступенем фіброзу печінки ($r = 0,373$; $p = 0,019$).

Висновки. У хворих з НАЖХП із фіброзом печінки спостерігається значне підвищення рівня інсуліну (в 3,1 раза, $p < 0,05$) та індексу НОМА-IR (в 3,3 раза, $p < 0,05$), що свідчить про прогресування інсулінорезистентності у цих хворих. Збільшення ступеня фіброзу позитивно корелює зі зростанням інсулінорезистентності.

Шевченко Б.Ф., Галінська А.М.,
Пролом Н.В., Бабій О.М., Галінський О.О.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Фактори агресії та захисту слизової оболонки шлунка у хворих з грижами стравохідного отвору діафрагми

Мета: оцінити стан секреції слизової оболонки шлунка (СОШ) при грижах стравохідного отвору діафрагми (ГСОД).

Матеріали та методи. Дослідження проведено у 50 пацієнтів з ГСОД, які перебували на стаціонарному лікуванні в ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України». Контрольну групу становили 40 здорових осіб. Шлунковий сік (ШС) збирали під час ендоскопічного дослідження. Визначали рН ШС, концентрацію пепсину. Функціональну активність поверхнево-епітеліальних клітин СОШ визначали у ШС за концентрацією загальних глікопротеїнів, рівнем сіалових кислот, фукози та глікозаміногліканів.

Результати. У пацієнтів з ГСОД переважав ацидний тип секреції, показник рН становив ($3,67 \pm 0,35$), що на 46,2 % ($p < 0,05$) вище порівняно зі значеннями контрольної групи та свідчить про зниження функціональної активності парієтальних клітин. Активність головних клітин СОШ за концентрацією пепсину ШС ($0,79 \pm 0,12$ мг/мл) мала тенденцію до зростання на 28,2 %. Концентрація глікопротеїнів ШС дорівнювала ($0,17 \pm 0,02$) мг/мл, що на 68 % ($p < 0,05$) вище порівняно з контрольною групою; це свідчить про компенсаторне зростання продукції слизу поверхнево епітеліальними клітинами СОШ у відповідь на збільшення агресивності ШС, викликане зростанням

концентрації пепсину. На тлі зростання концентрації глікопротеїнів відбувається різноспрямоване порушення співвідношення їх компонентів. Концентрації фукози ($0,58 \pm 0,06$ ммоль/л) та глікозаміногліканів ($0,71 \pm 0,08$ ммоль/л) були зниженими на 49,2 % ($p < 0,01$) та 20,6 % ($p < 0,06$) відповідно, а сіалових кислот ($0,38 \pm 0,05$ ммоль/л), навпаки, збільшеними на 325,9 % ($p < 0,01$) порівняно зі значеннями контрольної групи.

Висновки. Шлункова секреція пацієнтів з ГСОД була ацидною зі збереженою функціональною активністю головних та поверхнево-епітеліальних клітин залоз СОШ. Встановлено, що на тлі зростання концентрації глікопротеїнів відбувається різноспрямоване порушення співвідношення їх компонентів. Виявлено, що на тлі зростання концентрації сіалових кислот відбувається порушення співвідношення компонентів факторів захисту СОШ.

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

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

Біохімічні показники шлункового соку у пацієнтів зі стенозом гастроудоденальної зони виразкового генезу

Мета: визначити патологічні зміни біохімічних показників шлункового соку у пацієнтів зі стенозом вихідного отвору шлунка виразкового генезу.

Матеріали та методи. Дослідження проведено у відділі хірургії органів травлення Інституту гастроентерології НАМН України у 24 пацієнтів зі стенозом гастроудоденальної зони виразкового генезу. Контрольна група становила 40 осіб. При виконанні езофагогастроудоденоскопії збирали шлунковий секрет методом аспірації в градуйовану пробірку. Визначали рН шлункового соку, концентрацію пепсину, глікопротеїнів, сіалових кислот, фукози, гексозамінів. Кислотоутворюючу функцію оцінювали за рН шлункового соку за методикою Шелекетині. Функціональну активність поверхнево-епітеліальних клітин слизової оболонки шлунка визначали за концентрацією загальних глікопротеїнів у шлунковому соку. Рівень сіалових кислот вивчали за методом I. Wagen. Вміст фукози визначали за методикою L. Dische. Концентрацію глікозаміногліканів визначали за методикою R. Palmer.

Результати. У пацієнтів зі стенозом гастроудоденальної зони середні показники рН становили $3,76 \pm 0,44$, які зростали на 50,0 % ($p < 0,05$) порівняно зі значеннями контрольної групи, проте не виходили за межі норм ацидної секреції. Концентрація пепсину ($0,67 \pm 0,16$ мг/мл) статистично не відрізнялася від значень контрольної групи, а рівень глікопротеїнів ($0,16 \pm 0,04$ мг/мл) мав тенденцію до зростання на 58,6 %. У пацієнтів зі стенозом гастроудоденальної

зони спостерігалась втрата співвідношення компонентів захисних факторів шлункового соку на тлі зниження концентрації фукози ($0,59 \pm 0,10$ ммоль/л) на 48,2 % ($p < 0,01$) та глікозаміногліканів ($0,66 \pm 0,06$ ммоль/л) на 26,4 % ($p < 0,05$). Концентрація сіалових кислот ($0,42 \pm 0,06$ ммоль/л) зростала на 363,3 % ($p < 0,01$) порівняно зі значеннями контрольної групи.

Висновок. Встановлено, що у пацієнтів зі стенозом гастродуоденальної зони виразкового генезу в середньому відмічалась ацидна секреція зі збереженою функціональною активністю головних та поверхнево-епітеліальних клітин, поєднаною з порушенням співвідношення компонентів захисних факторів шлункового соку.

Ягмур В.Б., Діденко В.І., Кислова Р.М.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпро, Україна

Результати неінвазивної діагностики стеатозу печінки у співвідношенні з індексом маси тіла у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

Мета: визначення зв'язку між ступенем стеатозу печінки та індексом маси тіла (ІМТ) у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП).

Матеріали та методи. Критерієм включення в дослідження була наявність у пацієнта НАЖХП, що визначалась у результаті вимірювання показника контрольного параметра затухання (САР) апаратом

FibroScan-touch 504. Обстежено 40 хворих на НАЖХП, які за ступенем стеатозу були розподілені на дві групи. У І групу увійшли 16 пацієнтів з мінімальним стеатозом (частка гепатоцитів, що містять жирові включення, була не більше ніж 33 %), показники САР у середньому ($202 \pm 35,2$) дБ/м. ІІ групу становили 24 хворі із помірним та вираженим стеатозом (частка гепатоцитів, що містять жирові включення, була вищою за 33 %), значення САР у середньому становили ($278,2 \pm 13,7$) дБ/м. Оцінку маси тіла проводили за рекомендаціями ВООЗ щодо показників індексу маси тіла (ІМТ). Нормою вважався ІМТ від 18,5 до 24,9 кг/м², надлишковою масою тіла — 25,0–29,9 кг/м², діагноз ожиріння встановлювався, коли ІМТ був вищий за 30,0 кг/м².

Результати. У пацієнтів з вираженим стеатозом показники ІМТ були вірогідно вищими за показники пацієнтів з мінімальним стеатозом. Так, ІМТ у хворих І групи становив ($25,9 \pm 5,5$) кг/м², у пацієнтів ІІ групи — ($30,2 \pm 4,5$) кг/м² ($p < 0,04$). У І групу увійшло 50,0 % пацієнтів з нормальною масою тіла, 31,0 % — з надмірною та 19,0 % — з ожирінням. У ІІ групу — 41,7; 29,0 та 29,3 % відповідно. Як видно з наведених даних, незважаючи на значний стеатоз печінки у хворих ІІ групи, серед пацієнтів цієї групи випадки нормального ІМТ спостерігались майже с такою самою частотою ($p > 0,05$), як і у пацієнтів з мінімальним стеатозом.

Висновок. НАЖХП тісно пов'язана із ожирінням та надмірною масою тіла. Але наше дослідження виявило, що хоча у середньому у пацієнтів з більш вираженим стеатозом ІМТ вірогідно вищий, ніж ІМТ у пацієнтів з мінімальним стеатозом, усе ж значна частина пацієнтів з вираженим стеатозом має нормальний ІМТ. ■

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, м. Дніпро, Україна

На берегах річок Вовчої та Кам'янки: сторінки історії земської медицини

Резюме. У статті йдеться про становлення земської медицини на прикладі трьох сіл Олександрівського повіту Катеринославської губернії. За останньою реформою це Синельниківський район Дніпропетровської області. Подано історико-краєзнавчі відомості та етапи розвитку медичної допомоги в селах Гаврилівка, Великомихайлівка і Маломихайлівка. Стаття ілюстрована матеріалами про життєвий і професійний шлях земців-медиків Павла Смирнова, Андрія Свечникова, Євгенія Ващиненко, Миколи Хатетовського, Марії Гамзагурді та інших.

Ключові слова: Гаврилівка; Великомихайлівка; Маломихайлівка; Олександрівський повіт; земці-медики; лікарняна амбулаторія; Катеринославщина — Дніпропетровщина

Вступ

На зламі XIX і XX століть до Катеринославської губернії входило вісім повітів, зокрема Олександрівський. За радянських часів одна його частина увійшла до складу Запорізької області, а друга знаходилась на південному сході сучасної Дніпропетровщини. Покровський район Дніпропетровської області існував у 1923–1962 та 1964–2020 роках. Нині він об'єднаний із Синельниківським.

У XVI–XVII століттях ці землі називали Диким Полем. Уздовж річки Вовчої пролягав Муравський стратегічний шлях, яким кримські татари та яничари користувалися для нападів на Україну. Відтоді лишилися гідроніми тюркського походження — Гайчул і Янчул (притоки річки Вовчої). На Покрову 1673 року козацьке військо на чолі з отаманом Іваном Сірком одержало блискучу перемогу над татарами. У пам'ять про цю подію слободу назвали Покровською. У 1923 році Покровське стало районним центром.

У поле наших досліджень потрапили сторінки історії земської медицини у трьох волостях Олександрівського повіту: Гаврилівській, Великомихайлівській та Маломихайлівській. Оскільки неподалік знаходиться відоме Гуляйполе, то ці три волості сто років тому опинилися в центрі махновського руху.

Село Гаврилівка З історії краю

Цією місцевістю, балкою Злодійською, у давнину пролягав славетний Муравський шлях. 1696 року за порожці відкрили тут кілька своїх зимівників-кутків. Єпископ Феодосій (Макаревський) писав: «Слобода Гавриловка, при річці Каменке, многолюдная, с населением довольно состоятельным, при двустатном церковном притче, находится Александровского уезда в 3-м благочинническом округе» [1].

У годину лихоліття 1768–1769 років ця місцевість зазнала останніх нападів татар. Навесні 1770 року місцину біля берегів повноводих тоді річок Берестової і Кам'янки вподобав відставний запорозький старшина Гаврило Блакитний. Він і заснував поселення, яке отримало назву Гаврилів Кут. Після ліквідації Запорозької Січі, у вересні 1775 р. перший губернатор Азовської губернії Василь Чертков, оглядаючи населені місцевості по річці Вовчій, побував і на зимівнику козака Гаврила Блакитного. Губернатор виявив кілька займищ і мазанок, а ще достатню кількість мешканців. Згодом тут утворили державну військову слободу і назвали її Гаврилівкою на честь старшини — господаря Гаврила.

З роками слобода стала заможним селом, навіть містечком. Гавриляни завжди пишалися тим, що їхнє поселення не знало кріпацтва, було козацьким, а не панським. Тут знаходився центр волості з поштовою станцією. У 1784 році спорудили каплицю. У 1793 році освятили місце під дерев'яну церкву в ім'я Миколи Чудотворця, за кілька років споруджену. При церкві діяла церковно-парафіяльна школа. Навчання проходило в церковній сторожці. Вчителями виступали священник і причетники. У 1891–1898 роках збудували трипрестольну нову кам'яну церкву. За місцевим переказом, у Гаврилівському храмі в роки Громадянської війни переховувався Нестор Махно. Споруда простояла до 1930 років, її зруйнували під час антирелігійної кампанії. На місці храму зробити танцювальний майданчик.

Від амбулаторії до лікарської дільниці

У XVII–XVIII століттях в Гаврилівці медична допомога була відсутня, санітарно-гігієнічний рівень недостатній, смертність висока, особливо серед дітей. Нерідко спалахували епідемії. Це пов'язували з тим, що через село протікала мілководна річка. Влітку вона майже висихала й виділяла неприємний запах від гниття органічних речовин і цим заражала повітря.

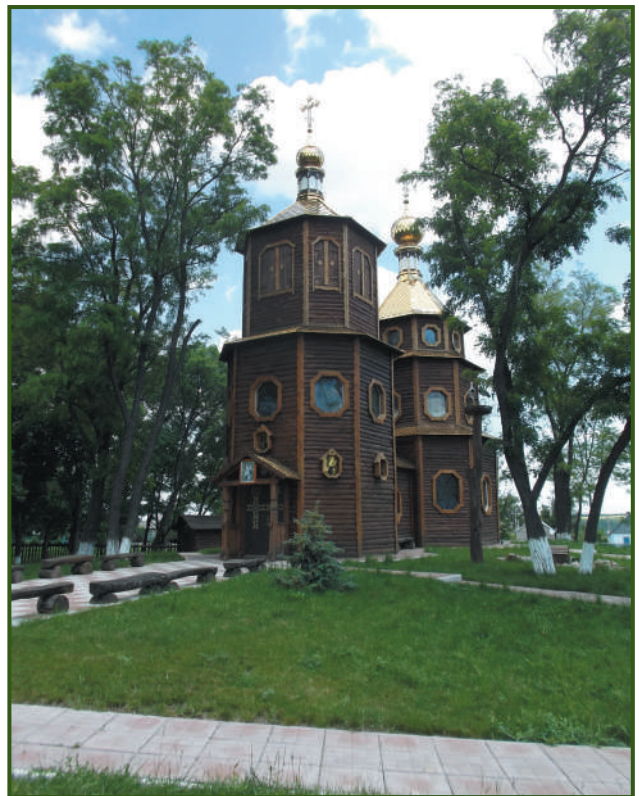
Узимку 1891–1892 років у Гаврилівці зафіксували спалах чуми. На ближніх шляхах встановили суворий карантин. Чуму вдалося ліквідувати лише через 1,5–2 місяці. Улітку 1909 року виник спалах холери. Своєчасно вжитими заходами епідемію вдалося ліквідувати. Тим не менше 71 особа померла.

На початку XX століття в Гаврилівці вже існувала амбулаторія, потім фельдшерсько-акушерський пункт. У 1906 р. в селі мешкало 7779 осіб. У сусідній Василівці діяв фельдшерський пункт, який обслуговував майже 14 тисяч населення навколишніх сіл. Через перевантаженість він не мав можливості надавати медичну допомогу необхідній кількості людей.

Тому 22 вересня 1911 року Олександрівське повітове земське зібрання ухвалило рішення відкрити в повіті три нові лікарняні дільниці, у тому числі в багатолюдній Гаврилівці. Як водиться, готували документи.



Козацьке минуле нагадує про себе на автобусній зупинці «Гаврилівка»



Сучасна церква Святого Миколая в центрі Гаврилівки



Село Гаврилівка. Кам'яна церква, зруйнована в 1933 році



Сучасний гаврилівський краєвид

У журналах Олександрівського повітового земського зібрання 1911 року, у висновку санітарної ради наведено обґрунтування відкриття у Гаврилівці лікарняної дільниці. «До 1905 г. находилась в центре села врачебная амбулатория с большим числом посещений, до 15–16 тысяч в год, 65–70 % которых падало на жителей с. Гавриловки; в настоящее время (1911) имеется фельдшерско-акушерский пункт с ежегодным числом посещений в 11–12 тысяч» [2].

З 1 січня 1912 року лікарем до новоствореної дільниці запросили з Харківщини молодого 25-річного лікаря Павла Петровича Смирнова (1887 р.н.). Платні він мав 2100 карбованців (на 1916 рік). З «Російського медичного списку за 1914 рік» відомо, що Павло Смирнов лікарем став працювати з 1911 року [3]. У «Списках» за 1916 і 1924 роки цей лікар уже не фігурував.

Для нововідкритої лікарняної дільниці в 1912 р. земство асигнувало 600 карбованців. Крім лікаря, на 22-й дільниці працювали фельдшер із зарплатою 580 карбованців, фельдшерка-акушерка Софія Андріївна Гриценко із платнею 700 карбованців і фельдшерка-акушерка (у Василівці) з таким же грошовим забезпеченням. Ветеринарному фельдшеру асигнували на квартирні витрати по 40 карбованців у 1916 і 1917 роках.

Ось цікавий документ за 1900 рік, який свідчить про організацію надання медичної допомоги [3].

*В Александровское уездное земское собрание.
Почтосодержателя села Натальевки Гавриловской
волости крестьянина Алексея Артемова Маценко
Прошение*

С поступлением в село Васильевку земского фельдшера (10 июля сего года) мне, как почтосодержателю, прибавился новый гон лошадей. Фельдшер стал требовать лошадей для поездки по участку, который состоит из пяти поселков, на расстоянии 12, 9, 8, 7 и 4 верст. Помимо этого, почти каждый месяц фельдшер совершает поездку в село Гавриловку — 18 верст от Васильевки к участковому врачу за получением лекарств. За все эти разъезды земского фельдшера мне никто ничего не уплачивает, в виду этого покорнейше прошу Александровское Уездное Земское Собрание сделать постановление о выдаче мне откуда следуемых прогонных денег за разъезды Васильевского участкового фельдшера. Алексей Маценко. 1900 г. Сентября 24 дня.

Якого же висновку дійшла управа? Фельдшер має їздити на підводі в межах своєї дільниці без видачі додаткових «прогонних» коштів. Щодо поїздок фельдшера до лікаря, то кошти за ці «прогони», на основі постанови Зібрання, буде виділяти Управа. Висновок підписали: голова Іваницький та члени Управи Куц і Тарасенко [4].

Село Великомихайлівка Трохи історії

Великомихайлівка знаходиться на правому березі річки Вовчої і сусідить з чудовим лісовим масивом, який згадується в історичних документах. Єпископ

Феодосій (Макаревський) писав: «Слобода Большая Михайловка, Дибровка, при реке Волчей, многолюдная, с населением состоятельным, при двухштатном церковном притче, находится ныне Александровского уезда, в 3-м благочинническом округе» [1]. До початку 80-х років XVIII століття поселення мало назву Дібрівка (від дубової діброви, що тяглася понад річкою Вовчою). За часів Запорозької Січі Дібрівка входила до Самарської паланки.

З півночі село оточували піщані масиви, які завдавали багато лиха, засипаючи колодязі, сади та будівлі під час сильних піщаних бурь. Місцеві жителі звернулися до царського уряду за дозволом переселитися на інше місце — західніше. Першими поселенцями на новому місці стали козак Ермоленко та два брати Михайли Мокієнки. Іменем старшого й було назване нове село. Кількість населення стрімко зростала. У 1913 році, як свідчить «Довідкова книга Катеринославської Єпархії», Великомихайлівка налічувала 4540 чоловіків і 4810 жінок. У селі функціонували: 4 земських й 1 церковно-парафіяльна школа, медамбулаторий і ветеринарний пункти, пошта, земські поштова і телефонна станції, цегельний завод, три парових млини, дві парові олійниці, склад землеробських знарядь. Медичну допомогу надавали один лікар і два фельдшери.

Першими вчителями в селі стали сестри Дороганевські, які ще у 80-х роках XIX століття за власним бажанням приїхали працювати в сільській школі. Окрасою й гордістю села стала Преображенська трипрестольна церква, збудована й освячена в 1907 році (зруйнована в 1935 р.).

Епопея лікаря Андрія Свечникова

Ветераном місцевої земської медицини по праву можна вважати лікаря Андрія Степановича Свечникова, який пропрацював на одному місці понад тридцять (!) років. Народився він у 1852 році. Звання лікаря отримав у 1877. Коли ж молодий фахівець приїхав до Великомихайлівки Олександрівського повіту? На земській службі він офіційно перебував з 14 вересня 1879 року. Це й виявилось точкою відліку. А вже 15 січня 1880 р. 27-річного доктора обрали секретарем повітового з'їзду лікарів. За «Російськими медичними списками», продовжував працювати у Великомихайлівці в 1890, 1899, 1916 рр. Тобто мало не сорок років в одному селі на багатолюдній лікарській дільниці, яка в 1916 р. мала номер 11.

Лікар Свечников отримував щорічно платні 2100 карбованців і 400 — квартирних. У 1916 році найближчий його суперник за лікарським стажем у повіті відставав від нього на 25 років. Це Станіслав Янковський, який у 1904 р. почав земську службу в селі Андріївка на 10 дільниць, а решта була молодь.

За двадцятирічну службу ще в 1900 році лікар Свечников був заохочений повітовим земством 400 карбованцями як винагородою. За Постановою земського зібрання від 27 вересня 1904 року Свечникову, як і всім лікарям, що прослужили понад п'ять років земству, належало додаткове утримання, яке становило 500 кар-

бованців. У 1908 році Андрій Степанович, мабуть тимчасово, виявився запасним лікарем у повіті. У 1916 році на Великомихайлівську лікарську дільницю земство асигнувало 2407 карбованців. Така ж сума передбачалась і на 1917 рік [6].

Свечников був шанованою в повіті людиною. Так, у 1906 році його обрали на триріччя попечителем (опікуном) земської початкової Дубівської школи. Оскільки станом на 1 січня 1909 року термін його опікунства закінчувався, медика за рекомендацією повітової училищної ради напередодні одноставно обрали на подальше триріччя.

Фельдшерка Марія Гамзагурді та її родина

У 1916 році фельдшеркою у Великомихайлівці трудилася Марія Ярославівна Гамзагурді. Жінка отримувала щорічно платні 700 карбованців. До речі, її сестра Ольга Ярославівна Гамзагурді, по чоловікові Нікольська (1864–1912), була відомою народоволкою. Ймовірно, її сестра Марія хотіла послужити простому люду як фельдшерка.

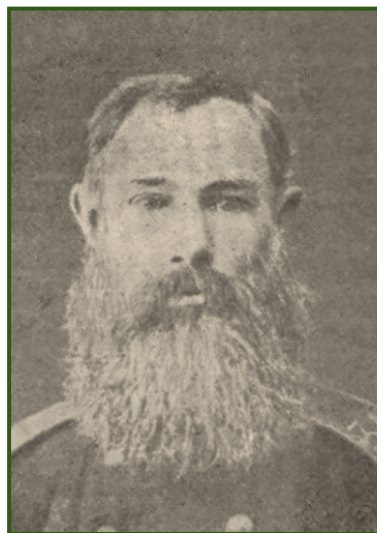
Цікава постать їхнього батька, професійного військового. Підполковник і поет Ярослав Давидович Гамзагурді (1833–1891) похований на військовому цвинтарі в Катеринославі. На той час на цивільному Севастопольському цвинтарі існувала окрема ділянка для військових. Ярослав Давидович походив з давнього грузинського дворянського роду. Народився 4 березня 1833 р. Після закінчення в 1851 р. Петровського Полтавського кадетського корпусу його направили до Дворянського егерського полку. Через два роки, в 1853 р., у чині прапорщика він потрапив до Білостоцького полку. Сміливий офіцер брав участь у походах на Кавказі. Зокрема, під час Кримської війни 17 вересня 1855 р. при штурмі фортеці Карс, що на сході Туреччини, був поранений рушничною кулею у груди. У російсько-турецькій війні (1877–1878) Ярослав Гамзагурді знаходився у складі військ, які охороняли Чорноморське узбережжя. Мав безліч нагород, у тому числі за підкорення Чечні та Дагестану. Ярослав Гамзагурді був одружений, мав трьох синів і три доньки. Помер 58 років від народження, 16 грудня 1891 року, від запалення легенів і похований у Катеринославі.

Ярослав Давидович мав чудову пам'ять, був умілий шахіст, міг одночасно грати кілька партій, не дивлячись на дошку. А ще співпрацював у журналах, видав брошуру «Вычисление процентов попадания пуль на курсах стрельбы» і писав вірші, серед них «Как странник убогий, скитаясь по миру», «Во сне и наяву» та інші.

Село Маломихайлівка Сторінки історії

Село Маломихайлівка розташоване за 6 кілометрів від правого берега річки Кам'янка. Село витягнулося на дев'ять кілометрів уздовж пересихаючого струмка із загатами. Поруч проходять автомобільна дорога, залізниця і станція Просяна на відстані один кілометр.

Коли була знищена Нова Січ, запорозьке поселення стало відноситися до державного відомства. Перша згадка про село міститься у клопотанні повіреного від



**Полковник Ярослав Гамзагурді
(батько фельдшерки Марії Гамзагурді)**

громади Леонтія Антоновича Філя (від 1 липня 1799 року). Зокрема, у документі вказується кількість населення на той час: 995 чоловіків, 894 жінки (загалом 1889 осіб). Відомості про Маломихайлівку зустрічаються й у єпископа Феодосія (Макаревського) [1]. У 1895 році, за даними 10 держревізії, у селі нараховувалося 513 дворів, 3712 жителів. Напередодні Першої світової війни тут мешкало 8297 жителів, діяло 9 шкіл, 2 заводи, двокласне училище з 1914 року.

Маломихайлівські медики

У селі в часи земства функціонувала 8 дільниця. Тут у 1916 р. працював лікар Микола Григорович Хатетовський, який отримував 1700 карбованців на рік. Народився він у 1875 році, лікарем став у 1902. Через три роки, в 1905 р., почав служити вільнопрактикуючим лікарем у Луцьку, на Волині. З 8 січня 1910 року працював у Маломихайлівці. Посаду акушерки обіймала Северина Олександрівна Шумська. У 1916 р. для дільниці земство асигнувало 1779 карбованців. Така ж сума передбачалась й на 1917 рік.



Герб села Маломихайлівка

Губернська стипендіатка

До лікаря Хатетовського в селі служила Євгенія Олександрівна (Олексіївна?) Ващиненко (1874 р.н.). Жінка здобула диплом про вищу медичну освіту в 1906 р. (за іншими даними, у 1907). Працювала в Маломихайлівці в 1908 і 1909 роках. Тобто свої три роки на селі вона відробила.

Цікаво, що в кінці XIX століття ця студентка-медичка була однією з трьох стипендіаток Катеринославського губернського земства. Постановою губернського земського зібрання 14 грудня 1896 року було вирішено щорічно асигнувати 1000 карбованців для видачі стипендій трьом слухачкам Санкт-Петербурзького медичного інституту. Одну з цих стипендій призначили на початку 1897/1898 навчального року слухачці Ользі Кирпотенко, яка й отримала свої 333 карбованця 33 копійки повністю. Але Кирпотенко вибула з інституту за сімейними обставинами. Другу таку ж стипендію отримувала з 1898/1899 навчального року слухачка того ж інституту Олександра Самойлова. А ось третю стипендію призначили з другого півріччя 1900 року Євгенії Ващиненко [7].

Вона брала участь у створенні разом з відомим українським педагогом і організатором народної освіти Христіною Алчевською (у дівочтві Журавльова) три томника «Книга взрослых», що протягом 1899–1917 років витримав 40 видань. А ще Євгенія Ващиненко написала відгук (рецензію) на книгу «Рассказы из русской истории. Для сильнограмотных и подготовительных отделений воскресных школ», видану в Санкт-Петербурзі в 1894 році [9].

Після Маломихайлівки Євгенія Ващиненко могла працювати земським лікарем в Олександрівську. А в 1910–1912 роках ми бачимо її вже в Катеринославі на посаді шкільного лікаря (правда, тут вона фігурує як Олексіївна). Що це за посада? Шкільний лікар при школі — це ясно. А шкільний лікар при управі? У числі управських службовців її прізвище фігурує серед чинів міської управи, де в самому кінці є рядки: «Шкільні лікарі: Микола Євгенович Воєцький і Євгенія Олексіївна Ващиненко» [8].

У Довіднику 1916 року Євгенія Ващиненко значиться земським лікарем в Олександрівську. Через чотири роки, а саме в Довіднику 1924 р., вона згадується під прізвищем Салтикова. Її чоловік Володимир Олександрович Салтиков (1873 р.н.) став лікарем у 1899 р. (внутрішні хвороби). Починав професійну діяльність з 1901 року як молодший лікар 158 піхотного полку в місті Бобруйську Мінської губернії. У 1908 р. молодий фахівець значиться лікарем залізниці в селі Култук Іркутської губернії. З 1908 р. він працював уже земським лікарем у селі Покровське Олександрівського повіту Катеринославської губернії. 25 січня 1909 року його обрали піклувальником Успенської школи, а 7 жовтня того ж року — на триріччя піклувальником Покровської 4 школи. До речі, лікар-просвітянин Юхим Павловський став попечителем Покровської 5 школи. У 1912–1916 роках Володимир Салтиков — лікар міської амбулаторії в Катеринославі. А ще він викладав у тутешньому медичному інституті. Подальша доля подружжя Салтикових нам невідома.

Від минулого до сучасності

У це складно повірити, але ще якихось сто з гаком років тому Гаврилівку, Великомихайлівку і Маломихайлівку замітало піском. Треба було щось робити. Міністерство державного майна вирішило насаджувати тут дерева. Наприкінці XIX — початку XX століття земством велися серйозні роботи щодо зміцнення летючих пісків, зокрема висаджували шелюгу (вербу). Нині продовжуються колишні традиції: садять дерева в балках, гатять ставки, що позитивно впливає на екологію.

Особливий розвиток інфраструктури у цих селах відчувається останні 15 років. Товариство «Зоря», на чолі з депутатом обласної ради Анатолієм Давидовичем Пучкою, вкладає значні кошти в соціальну сферу. Так, проводяться ремонти Будинку культури, шкіл, дитячих ясел-садочків, амбулаторії загальної практики — сімейної медицини.

Кілька років тому на кошти товариства «Зоря» в Гаврилівці була зведена нова церковна споруда — храм святого Миколая. Так перемогла історична і духовна справедливість [10]. Родзинкою залишається місцевий музей, створений не одним поколінням земляків. Зараз він знаходиться при місцевій школі. Діти, вчителі, жителі принесли з дому сімейні раритети і побутові експонати: рушники, зразки одягу, старовинні меблі, посуд, сільськогосподарське знаряддя тощо. Екскурсоводи-учні цікаво розповідають про минуле рідного краю. Над трасою «Запоріжжя — Донецьк», завдяки товариству «Зоря», на місці колишнього звалища виріс мотель і торговельний комплекс, поряд — рекреаційна зона. Тут можна оглянути плодородсадник і фазанарій.

Історія цих сіл пов'язана з українським революціонером, анархістом, отаманом Повстанської Армії Нестором Махном і уродженцем цього краю, його помічником і соратником Феодосієм Щусем. На території Дібрівського заказника знаходиться пам'ятний камінь, яким означено Дуб смерті (нібито там Нестор Махно страчував своїх ворогів). В околицях — Щусова (Козацька) криниця, Марушкіні скелі (за легендами, махновці там зберігали свої скарби). Розробляються туристичні маршрути дорогами Нестора Махна і його соратників.

Ці села подарували Україні багато знаних людей. Не можна не згадати лісівника Віктора Кудрявцева. Демобілізувавшись у 1948 році, він повернувся до рідного села й став працювати в лісництві. Подвижник вивчав особливості місцевої діброви й написав книгу про рідний край. Згодом він працював у Ленінському (нині Новокодацькому) лісництві, що в Сухачівці. Його ліс живе, шепоче листям, згадуючи минулі літа.

Як колись у Громадянську і Другу світову війни, так і тепер дороги у бік Донецька проходять через Гаврилівку. На День захисту дітей (1 червня) щорічно у місцевій школі проводиться захід «Країна єднання», на який запрошували учнів двох областей (Дніпропетровської та Донецької).

З 2014 року, після початку бойових дій на Донбасі, неспокійно стало на душі у місцевих мешканців. На межі цих областей встановили військовий блок-пост. Гаряче дихання фронтової зони земляки особливо відчули після широкомасштабного вторгнення в Україну військ Російської Федерації. Переважна більшість

жителів евакуувалася. Лише де-не-де можна побачити полем недоєних корів. Йдуть обстріли з мінометів, ствольної артилерії, «Градів». Ворог зруйнував будівлі, розвинуту інфраструктуру, склад із сільгосптехнікою, кінний завод тощо. Збройні війська України героїчно відбивають жорсткі напади окупантів. Ми сподіваємося на перемогу і мир. Усе буде відбудовано.

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

Список літератури

1. Макаревський Феодосій. *Материали для историко-статистического описания Екатеринославской епархии. Церкви и приходы XVIII столетия / упор. В.Г. Долгополов. Екатеринослав: типография Я.М. Чаусского, 1880; Дніпропетровськ: Дніпрокнига, 2000. С. 964-967.*

2. *Журналы Александровского уездного земского собрания XLVI-й очередной сессии 1911 года и чрезвычайного собрания 28 января 1911 года с приложениями. Александровск, 1911. С. 59.*

3. *Российский медицинский список за 1914 г. 453 с.*
4. *Журналы Александровского уездного земского собрания очередной сессии 1900 года. Александровск, 1901. С. 292-293.*
5. *Журналы Александровского уездного земского собрания очередной сессии 1916 года. Александровск, 1916. 242 с.*
6. *Журналы Александровского уездного земского собрания LI-й очередной сессии 1916 года с приложениями и журналы чрезвычайного собрания 4 мая 1916 года. Александровск, 1917. 619 с.*
7. *Отчет Екатеринославской губернской управы за 1901 год. Часть вторая. Екатеринослав, 1903.*
8. *Екатеринославский адрес-календарь и Памятная книжка Екатеринославской губернии на 1912 год. МВД. 14 с.*
9. *Алчевская Х.Д. Что читать народу? Критический указатель книг для народного и детского чтения. Москва. 1906. Т. 3. С. 275-276.*
10. *Чабан М. Гаврилівка. На місці дюн ялинки і ставки. Зоря Город. 2016, 22 червня. № 48. С. 11.*

Отримано/Received 16.03.2022

Рецензовано/Revised 24.03.2022

Прийнято до друку/Accepted 29.03.2022 ■

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

On the banks of the Vovcha and Kamyanka rivers: pages of the history of zemstvo medicine

Abstract. The article considers the formation of Zemstvo medicine on the example of three villages of Alexander district in the Yekaterinoslav region. According to the latest reform, now it is the Synelnykiv district of the Dnipropetrovsk region. Historical and local lore information and stages of development of medical care in the villages of Havrylivka, Velykomykhailivka and Malomykhailivka have been presented.

The article is illustrated with the materials about the life and professional path of Zemstvo doctors Pavlo Smirnov, Andrii Svechnikov, Yevhenia Vashchynenko, Mykola Khatetovsky, Maria Gamzagurdi and others.

Keywords: Havrylivka; Velykomykhailivka; Malomykhailivka; Oleksandrivka district; Zemstvo doctors; hospital outpatient clinic; Katerynoslav-Dnipropetrovsk region



«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.

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ

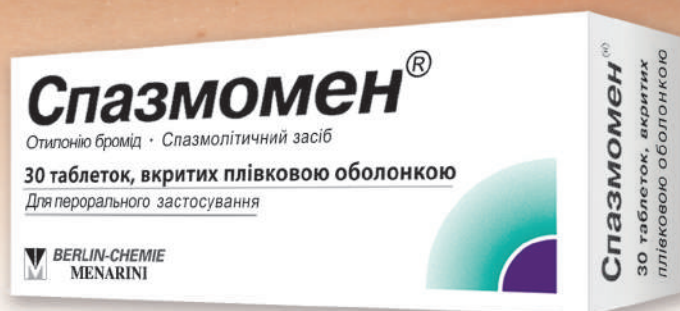


AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Спазмомен®

Отилонію бромід

- ➔ Отилонію бромід зменшує основні симптоми синдрому подразненого кишечника-абдомінальний біль та здуття в животі¹
- ➔ Отилонію бромід попереджує загострення синдрому подразненого кишечника після відміни лікування²
- ➔ Отилонію бромід добре переноситься²



Інформація³ про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників

Для докладнішої інформації обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією³ для медичного застосування Спазмомен® (обов'язково розділи «Спосіб застосування», «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

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

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

¹ Battaglia G. et al.; Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study. Aliment. Pharmacol. Ther. 1998; 12(10):1003-10.

² Clave P. et al.; Randomised clinical trial: otilonium bromide improves frequency of abdominal pain, severity of distention and time to relapse in patients with irritable bowel syndrome. Aliment. Pharmacol. Ther. 2011; 34(4):43242.

³ Інструкція для медичного застосування препарату Спазмомен® від 11.05.2018 № 908. Р.П. МОЗ України № UA/7146/01/01.

Виробник: БЕРЛІН ХЕМІ АГ, Глінкер Бер 125, 12489, Берлін, Німеччина.

Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмБХ»: Київ, вул. Березняківська, 29.

Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89.

UA-Spa-02-2021-V1-print, затв. 27/05/2021



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**