УДК 616.366-003.7:616.36-003.821:616.345-008.87:616.89]-08-035
DOI 10.24144/1998-6475.2025.69.162-172

НЕЙРОПСИХОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПРИ ДИСБІОЗІ ТОВСТОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА ЖОВЧНОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ ПРИ МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНІЙ ЖИРОВІЙ ХВОРОБІ ПЕЧІНКИ ТА МОЖЛИВОСТІ ЇХ КОРЕКЦІЇ

Сірчак Є. С. *(ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6738-0843)***, *Сірчак С. С.*** *(ORCID: https://orcid.org/0009-0001-8049-8468)***, *Дубовенко Д. О.*** *(ORCID: https://orcid.org/0009-0000-3242-8026)*

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, м. Ужгород

Резюме. *Вступ.* Поширеність як неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), так і жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) зростає в розвинених країнах, що збігається з епідемією ожиріння та метаболічного синдрому.

Мета дослідження. Оцінити особливості нейропсихометричних порушень при дисбіозі товстої кишки (ДТК) у хворих на ЖКХ при НАЖХП/метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки (МАЖХП) та їх динаміки на фоні комплексного лікування.

Матеріали та методи. Нами обстежено 84 хворих із ЖКХ при МАЖХП. Хворих розподілено на дві групи залежно від методу лікування: в I групу (n=40) ввійшли пацієнти на ЖКХ при МАЖХП, які крім базисної терапії (БТ) додатково отримували препарат вітаміну В6 та магнію; II група (n=44) хворих окрім БТ додатково отримували препарат вітаміну В6, магнію у поєднанні із мелатоніном протягом 1-го місяця. До та після проведеного лікування хворим проведена оцінка кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки (ТК), а також виконано нейропсихометричне тестування.

Результати досліджень. У хворих на ЖХК при МАЖХП встановлено зменшенням кількості біфідо- та лактобактерій, а також E.coli з нормальними ферментативними властивостями, що супроводжувалося збільшенням числа патогенної та умовно-патогенної мікрофлори у фекаліях (гемолітичної форми E.coli, Enterobacter, Citrobacter, Staphylococcus, Clostridium, грибів роду Candida, а також Klebsiella). Результати психометричного тестування свідчать про когнітивний дефіцит, зниження па'яті, порушення здатності щодо концетнтрації, а також тривожні розладу переважно мінімального та середнього ступеня вираженості у хворих із ЖКХ при МАЖХП. Комплексна терапія із використанням пробіотика у поєднанні з препаратом, до складу якого входить вітамін В6, магній і мелатонін є ефективним методом лікування даних пацієнтів.

Висновки. У хворих із ЖКХ при МАЖХП встановлено зміни когнітивної сфери, а також психоемоційного стану, що виникають на фоні виражених дисбіотичних зміни товстої кишки. Комплексна терапія із використанням пробіотичного засобу у поєднанні із препаратом, до складу якого входить вітамін В6, магній і мелатонін є ефективним методом для корекції не лише кількісного та якісного складу мікрофлори ТК, але також сприяє зменшенню ознак когнітивного дефіциту та нормалізує психоемоційну сферу при ЖКХ у хворих на МАЖХП.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки / метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, жовчнокам'яна хвороба. Ожиріння, дисбіоз товстої кишки, нейропсихометричні зміни, лікування (пробіотик, вітамін В6, магній, мелатонін).

Neuropsychometric features in colon disbiosis at patients with cholelithiasis and metabolic-associated fatty liver disease and possibilities of their correction

Sirchak Ye.S., Sirchak S.S., Dubovenko D.O.

Abstract. *Introduction.* The prevalence of both non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and gallstone disease (GSD) is increasing in developed countries, coinciding with the epidemic of obesity and metabolic syndrome.

The aim of the study. To evaluate the characteristics of neuropsychometric disorders in colonic dysbiosis (CD) in patients with GSD and NAFLD/metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) and their dynamics against the background of complex treatment.

Materials and methods. We examined 84 patients with GSD and MAFLD. Patients were divided into two groups depending on the treatment method: Group I (n=40) included patients with GSD and MAFLD who, in addition to basic therapy (BT), received vitamin B6 and magnesium; Group II (n=44) included patients who, in addition to BT, received vitamin B6 and magnesium in combination with melatonin for 1 month. Before and after treatment, the quantitative and qualitative composition of the colonic microflora (CM) was assessed, and neuropsychometric testing was performed.

Results of the study. In patients with GSD with MAFLD, a decrease in the number of bifidobacteria and lactobacilli, as well as E. coli with normal enzymatic properties, was established, which was accompanied by an increase in the number of pathogenic and conditionally pathogenic microflora in feces (hemolytic forms of E. coli, Enterobacter, Citrobacter, Staphylococcus, Clostridium, fungi of the genus Candida and Klebsiella). The results of psychometric testing indicate cognitive deficits, memory impairment, impaired concentration, and anxiety disorders of predominantly mild to moderate severity in patients with GSD with MAFLD. Comprehensive therapy using probiotics in combination with a preparation containing vitamin B6, magnesium, and melatonin is an effective method of treatment for these patients.

Conclusions. Patients with GSD with MAFLD have cognitive and psychoemotional changes that occur against the background of pronounced dysbiotic changes in the colon. Comprehensive therapy using a probiotic agent in combination with a preparation containing vitamin B6, magnesium, and melatonin is an effective method for correcting not only the quantitative and qualitative composition of the colon microflora, but also helps to reduce signs of cognitive impairment and normalizes the psychoemotional sphere in patients with GSD and MAFLD.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease/metabolically associated fatty liver disease; gallstone disease; obesity; colon dysbiosis; neuropsychometric changes; treatment (probiotics, vitamin B6, magnesium, melatonin).

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – це спектр захворювань, що спочатку характеризується стеатозом печінки з поступовим прогресуванням до фіброзу печінки аж до термінальної стадії захворювання із формуванням цирозу печінки чи гепатоцелюлярної карциноми. НАЖХП – одна з найпоширеніших причин захворювань печінки в Сполучених Штатах Америки (США), поширеність якого становить 20–30% і продовжує зростати в усьому світі відповідно до епідемії ожиріння. Хоча вважається, що це повільно прогресуюче захворювання, на даний момент воно є третьою за поширеністю причиною трансплантації печінки в США [1].

Такі супутні захворювання, як вісцеральне ожиріння, цукровий діабет 2 типу (ЦД2), дисліпідемія та метаболічний синдром тісно пов'язані з НАЖХП. Інші потенційні фактори ризику, які можуть сприяти розвитку НАЖХП, включаючи жовчнокам'яну хворобу (ЖКХ), холецистектомію, недосипання, синдром полікістозних яєчників, гіпертонію та порушення функції гіпофіза, до кінця не вивчені. Проте метаболічні порушення, інсулінорезистентність беруть участь у патофізіології розвитку НАЖХП, а також тісно пов'язані з ЖКХ [1,2].

Поширеність як НАЖХП, так і жовчнокам'яної хвороби зростає в розвинених країнах, що збігається з епідемією ожиріння та метаболічного синдрому [3,4]. Жовчнокам'яна хвороба пов'язана з підвищеною загальною смертністю, головним чином від серцево-судинних захворювань та раку [5]. На відміну від жовчнокам'яної хвороби, НАЖХП сама по собі не пов'язана з підвищенням загальної смертності. З огляду на тривожну динаміку цих двох захворювань, необхідні подальші дослідження для кращого розуміння взаємозв'язку між жовчнокам'яною хворобою та НАЖХП і їх взаємообтяжливий негативний вплив [6].

Холестеринові жовчні камені є найпоширенішим типом жовчних каменів, і фактори ризику їх утворення в основному схожі з тими, що пов'язані з НАЖХП. Інсулінорезистентність печінки пов'язана з перенасиченням і надмірним виробленням жовчних солей. Проте залишається дискутабельним, чи наявність жовчних каменів є лише відображенням наявності факторів ризику метаболічного синдрому, які прискорюють прогресування НАЖХП, чи НАЖХП призводить до утворення жовчних каменів. З іншого боку, вважається, що холецистектомія змінює метаболізм ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот і призводить до підвищення ризику розвитку НАЖХП [1]. Проведені дослідження у США виявили, що поширеність холецистектомії серед пацієнтів із НАЖХП була вищою, ніж серед пацієнтів без НАЖХП [7].

Таким чином, НАЖХП має багато спільних факторів ризику з жовчнокам'яною хворобою, включаючи гіперліпідемію, ожиріння, малорухливий спосіб життя та діабет. Крім того, нездорове харчування було визнано фактором ризику як для НАЖХП, так і для жовчнокам'яної хвороби [6,8,9]. Зміни в мікробіомі можуть також розглядатись як один із спільних патогенетичних ланок як при НАЖХП, так і при ЖКХ.

Дослідження мікробіома людини, зокрема мікробіома шлунково-кишкового тракту (ШКТ), за останні десятиліття швидко розвинулося, головним чином завдяки новій генерації технологій секвенування. Склад, різноманітність і багатство мікробних спільнот у ШКТ змінюються під час захворювань. Окрім певних захворювань травної системи, пов'язаних із дисбіозом кишечника, мікробіом ШКТ змінюється при багатьох захворюваннях жовчних шляхів, які традиційно рідко вважаються мікробними за етіологією. Прогностична модель, що включає роди Burkholderia, Caballeronia та Paraburkholderia, краще передбачала холангіокарциному, ніж пухлинний маркер вуглеводний антиген 19-9. Частка Streptococcus пропорційна тяжкості первинного склерозуючого холангіту [10,11].

Дослідження мікробіома шлунково-кишкового тракту поширилися на ЖКХ. На початку 20 століття дослідження підтвердили існування взаємодії між жовчними каменями та бактеріями, такими як Helicobacter. Хоча було визнано, що певні бактерії сприяють утворенню жовчних каменів, останні дослідження показали, що складний мікробіом ШКТ, багатий на Desulfovibrionales, сприяє утворенню жовчних каменів шляхом регулювання метаболізму жовчі [10].

Отже, дослідження змін у кількісному та якісному складі мікрофлори товстої кишки у хворих із ЖКХ при НАЖХП є актуальним, особливо в контексті розробки ефективних методів щодо лікування даних хворих із поєднаною патологією.

Мета дослідження

Оцінити особливості нейропсихометричних порушень при дисбіозі товстої кишки (ДТК) у хворих на ЖКХ при НАЖХП / метаболічно-асоційованій жировій хворобі печінки (МАЖХП) та їх динаміка на фоні комплексного лікування.

Наукове дослідження виконано в рамках наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Клініко-патогенетичні особливості формування поліморбідних захворювань при ураженні системи органів травлення та розробка диференційованих схем їх терапії в умовах пандемії COVID-19» (номер державної реєстрації 0121U110177).

Матеріали та методи

На кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет» проведено комплексне обстеження та лікування 84 хворих на ЖКХ при МАЖХП. Обстежені хворі з ЖКХ за період 2020 р. по 2025 рр. проходили комплексне лікування у гастроентерологічному, ендокринологічному, хірургічному відділеннях Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» Закарпатської обласної ради (ЗОР), у хірургічному відділенні №1 КНП «Лікарня Святого Мартина», а також знаходилися на диспансерному спостереженні за місцем проживанням (у сімейного лікаря, гастроентеролога).

Усі діагностичні процедури та терапевтичні заходи виконувалися за добровільною згодою хворих (письмова згода була отримана від кожного пацієнта та учасника контрольної групи на застосування відповідних діагностичних і терапевтичних методів) із дотриманням усіх необхідних заходів для гарантування конфіденційності зібраної інформації. Методологія проведених наукових робіт цілком відповідала принципам Гельсінської декларації з прав людини 1975 року та її оновленої редакції 1983 року, положенням Конвенції Ради Європи щодо прав людини і біомедицини, а також діючим нормам українського законодавства.

Серед обстежених із ЖКХ при МАЖХП переважали особи жіночої статі, а саме – їх було 56 (66,7 %), середній вік становив 41,3±5,1 року. Чоловіків серед обстежених було 28 (33,3 %), середній вік складав 42,8±4,6 року. У контрольну групу ввійшло 30 практично здорових добровільних осіб. Серед обстежених контрольної групи чоловіків було 17 (56,7 %), жінок – 13 (43,3 %). Середній вік обстежених чоловіків контрольної групи складав 43,1±4,4 року, а середній вік обстежених жінок контрольної групи становив 42,7±5,3 року.

Критеріями включення в дослідження було: клінічно та інструментально (ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної

порожнини (ОЧП), комп'ютерна томографії (КТ) із контрастуванням чи магнітно-резонансна томографія (МРТ) ОЧП) підтверджений діагноз ЖКХ у хворих на МАХЖП (стадія стеатогепатиту).

Критеріями виключення із дослідження було: алкогольна хвороба печінки; ураження печінки гепатотропними вірусами (віруси гепатитів B, C, D); аутоімунне ураження печінки; гемохроматоз; хвороба Вільсона-Коновалова; цироз печінки; поліпоз жовчного міхура, холангіоцелюлярна чи гепатоцелюлярна карцинома; рак підшлункової залози; оперативні втручання на жовчновидільних шляхах, у тому числі холецистектомія терміном виконання до 1-го місяця; цукровий діабет 1 типу; цукровий діабет 2 типу (стадія декомпенсації); туберкульоз легень (активна форма); психіатричні захворювання; вагітність і лактація; системні автоімунні захворювання; ВІЛ-інфекція; онкологічні захворювання.

Усі пацієнти з ЖКХ на тлі МАЖХП проходили комплексне обстеження, що включало загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження. З метою підтвердження діагнозу проводилося ретельне вивчення та систематизація клінічних симптомів і історії розвитку захворювання. При антропометричному дослідженні визначали зріст, вагу тіла, вимірювали обвід талії та розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Відповідно до рекомендацій ВООЗ, хворих розподілили залежно від показника ІМТ, при якому ІМТ 16,0 і менше відповідав вираженому дефіцитові маси тіла; 16,0–18,5 – недостатній масі тіла; 18,0–24,9 – нормальній масі; 25,0–29,9 – надмірній масі; 30,0–34,9 – ожирінню I ступеня; 35,0–39,9 – ожирінню II ступеня; 40,0 і більше – ожирінню III ступеня.

Підтвердження діагнозу НАЖХП/МАЖХП або стеатотичної хвороби печінки з метаболічними порушеннями здійснювалося відповідно до чинних критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р.) і клінічних настанов EASL–EASD–EASO з діагностики і терапії цієї категорії хворих. Оцінка тяжкості печінкового ураження проводилась із застосуванням онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), фібротесту, FibroIndex, Forns, APRI, комерційного ліцензованого тесту FibroMax, а також на основі результатів еластометрії та стеатометрії печінки. Усім обстеженим хворим виконувалось ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (за стандартною методикою з особливою увагою до показників печінки та гепатобіліарної системи), за необхідності проводилися КТ або МРТ органів черевної порожнини, а також МРТ-холангіографія.

Із метою визначення видової структури та чисельності мікрофлори товстої кишки (МТК) до та після лікування здійснювали відбір фекального матеріалу в сухі стерильні ємності з подальшою транспортацією до бактеріологічної лабораторії протягом не більше 2 годин після забору без застосування консервуючих речовин. Культивування отриманих зразків виконували на стандартних селективних і диференційно-діагностичних поживних субстратах для ізоляції аеробних та анаеробних мікроорганізмів із використанням методу серійних десятикратних розведень (10^{-1}-10^{-9}). Для ідентифікації гемолітичних варіантів кишкової та кокової флори застосовували 5% кров'яний агар; для визначення біфідобактерій використовували поживне середовище Блаурокка; з метою виявлення і культивування грибів роду Candida та інших патогенних грибкових форм використовували субстрат Сабуро; для ізоляції ентеробактерій застосовували середовище Ендо.

Оцінку порушень кількісних та якісних параметрів МТК проводили згідно з уніфікованою робочою класифікацією кишкового дисбактеріозу Куваєвої-Ладодо (1991 рік), відповідно до якої розрізняють 4 стадії дисбіотичних змін:

1) латентна стадія – відзначається зменшенням на 1–2 порядки чисельності біфідо- та лактобактерій, а також виявленням до 20% лактозонегативних штамів E. coli;

2) II стадія – проявляється зниженням рівня нормофлори (біфідобактерій менше 10^7/г і, відповідно, збільшенням рівня умовно-патогенної мікрофлори (S. Aureus – більше 10^3/г, Candida albicans – близько 10^4/г, P.vulgaris та P. mirabilis – близько 10^5/г);

3) III стадія – характеризується ще більш вираженим зменшенням представників нормофлори (числа біфідо- та лактобактерій) на фоні збільшенян кількості бактерій, що набули агресивних властивостей. Ці зміни супроводжуються клінічно порушенням усіх функцій кишечника;

4) IV стадія – проявляється розростанням умовно-патогенних мікроорганізмів, появою ентеропатогенних штамів мікроорганізмів,

на фоні пригнічення кількості та функцій нормофлори (біфідо- та лактобактерій).

Обстеженим пацієнтам із ЖКХ при МАЖХП, а також особам із групи контролю та до після лікування здійснено визначення порушення функції центральної нервової системи (ЦНС) за допомогою наступних нейропсихометричних тестів:

1. Монреальска шкала оцінки когнітивних функцій (МоСА) в клінічній практиці використовується для швидкої діагностики початкових стадій порушень когнітивних функцій. Дана шкала дає змогу визначити такі когнітивні функції, як порушення концентрації та увагу, зміна виконавчих функції, мнестичні порушення, визначити функції мови та спілкування, просторово-зорову функцію, абстрактне мислення, здатність логічного мислення та орієнтація у часі та просторі. Час проведенян тесту складає до 10 хвилин. Найвищий можливий результат при узагальненні результатів тесту становить 30 балів.

2. Шкала MMSE (Mini-Mental State Examination) **–** шкала для оцінки когнітивних функцій. Часто використовується для первинного скринінгу когнітивних порушень. Результат шкали – це сумація балів за всіма розділами шкали. Найвищий показник за узагальненими даними даної скали становить 30 балів і вказує на відсутність порушень когнітивних функцій. Зменшення показника свідчить про зниження когнітивних функцій (когнітивний дефіцит).

3. Шкала Ч.Д. Спілберга (1972 р.) у модифікації Ю.Л. Ханіна (1976 р.) – забезпечує можливість самостійного визначення рівня ситуативної тривожності (як поточного стану) та особистісної тривожності (як стійкої індивідуальної риси). Ситуативна тривожність проявляється напруженістю, занепокоєнням, нервозністю. Особистісна тривожність відображає схильність інтерпретувати широке коло обставин як загрозливі. Інтерпретація результатів: до 30 балів – низький рівень, 31–45 балів – середній рівень, 46 і вище – високий рівень тривожності.

4. Шкала депресії Бека (BDI). Інструмент містить 21 блок тверджень. Респондентам пропонується уважно ознайомитись і позначити цифру (0, 1, 2 або 3) того твердження, яке найточніше відображає їхній стан упродовж останнього тижня включно з днем обстеження. Методика дає змогу охарактеризувати емоційний стан пацієнтів. Результати тестування інтерпретуються таким чином: 0–9 балів – відсутність депресії, 10–18 балів – легка депресія, 19–29 балів – депресія середнього ступеня вираженості, 30–63 балів – важка форма депресії.

5. Бостонський тест на стресостійкість (впроваджений співробітниками Медичного центру Бостонського університету). Нормальна реакція на стресову ситуацію свідчить про суму балів 10 і менше при виконанні умов даної методики.

6. Тест Шульте – для оцінки можливості переключення, перерозподілу концентрації та уваги. Дозволяє встановити працездатність (включеність у роботу, виснажуваність), наявність чи відсутність порушень уваги. Враховується тривалість виконання завдання (середня норма – 40–42 секунди).

7. Тест О.Р. Лурії на «запам'ятовування слів» використовується для оцінки слухової пам'яті. Дана методика дозволяє визначити короткочасну та довготривалу слухову пам'ять. У нормі показник даного тесту складає запам'ятовування 7±2 слів.

8. Тест «Малювання годинника» – застосовується для діагностики когнітивних порушень, а також оцінки їх вираженості, дозволяє також оцінити можливі неврологічні й психічні розлади. Результат оцінюється за 10-бальною шкалою. Чим нижчий бал, тим більш виражений когнітивний дефіцит.

9. Вісконсінський тест Сортування Карток (ВТСК розроблений Естой Бергом і Девідом Грантом у 1948 році) – дає можливість оцінити такі когнітивні здібності:

1) створення абстрактних уявлень;

2) можливість переключення уваги при зміні категорій;

3) здібність концентрувати увагу на конкретній категорії;

4) можливість застосовувати зворотний зв'язок.

Аналіз отриманих даних дає змогу визначити абсолютну та відносну кількість досліджуваних категорій, кількість повторних спроб, кількість помилок і визначення можливих помилок.

10. Методика визначення рівня депресії, розроблена Zung V. (1965 р.). Призначена для виявлення і кількісного оцінювання ступеня депресивних проявів при різноманітних соматичних патологіях. Нормативні значення для здорових людей становлять менше 50 балів, 50–59 балів свідчать про мінімальну легку депресію,

60–69 балів – про помірну депресію, 70 балів і більше – про тяжку, виражену депресію.

11. Торонтська алекситимічна шкала – розроблена для оцінки трьох ключових характеристик алекситимії:

- ускладнення у визначенні та вербалізації власних емоційних станів;
- неможливість чіткого розмежування між емоціями і фізичними відчуттями;
- переважна орієнтація на зовнішні події замість внутрішніх переживань. Згідно з авторською інтерпретацією, «алекситимічний» тип особистості набирає 74 бали і більше, «неалекситимічний» – 62 бали і менше.

Нейропсихометричне тестування до та після лікування проводили з інтервалом у 2–3 години для відновлення уваги і концентраційної здатності у обстежених пацієнтів.

Хворих із ЖКХ при МАЖХП розподілили на дві групи залежно від призначеного лікування. Усі обстежені пацієнти отримували базисну терапію (БТ), що включало призначення міотропного спазмолітика мебеверин «Аспазмін» (фірми Київський вітамінний завод, Україна) по 200 мг 2 рази на добу до їди; препарат урсодезоксихолієвої кислоти (УДХК) «Урсолів» (фармакологічної фірми МЕГА, Таїланд) із розрахунку 10 мг на кілограм ваги тіла із чітким дотриманням показань щодо його призначення при ЖКХ (дозу УДХК пацієнти приймали одноразово перед сном); пробіотик «Продефенц» (фірми МЕГА, Таїланд) по 1 капсулі 1 раз на добу зранку під час їжі. Продефенц містить спеціально підібрану комбінацію особливих штамів життєздатних пробіотичних мікроорганізмів (Lactobacillus Acidophilus NCFMTM $1x10^9$ колонієутворюючих одиниць (КУО); Bifidobacterium Lactis BL-04 $2x10^9$ КУО та полідекстрозу 120 мг. Лікування хворі отримували протягом 1-го місяця.

Хворі I групи (n=40) додатково до БТ отримували препарат вітаміну В6 та магнію («Магнікум-антистрес», фірми Київський вітамінний завод, Україна) по 2 таблетки 2 рази на добу під час прийому їжі протягом 1-го місяця. Даний препарат в 1 таблетці містить магнію цитрату 618,43 мг, що еквівалентно магнію 100 мг, і піридоксину гідрохлориду 10 мг.

Пацієнтам II групи (n=44) додатково до БТ призначено препарат «Магнікум-адаптоген», до складу якого, окрім піридоксину та магнію входить також і мелатонін, а саме, препарат містить магній (у формі магнію бісгліцинату) – 100 мг, вітамін В6 (у формі піридоксину гідрохлориду) – 5,0 мг, мелатонін – 3,0 мг. Магнікум адапотген призначали по 2 таблетці добу перед сном за 15-30 хвилин протягом 1-го місяця.

Аналіз і обробка отриманих результатів здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати досліджень

Аналіз проведеного мікробіологічного дослідження вказує на зміни у кількісному та якісному складі мікрофлори товстої кишки у хворих з ЖКХ при МАЖХП до проведеного лікування (табл.1). Це проявлялось переважно зменшенням кількості біфідо- та лактобактерій, а також E.coli з нормальними ферментативними властивостями, що, відповідно супроводжувалось збільшенням числа патогенної та умовно-патогенної мікрофлори у фекаліях (гемолітичної форми E.coli, Enterobacter, Citrobacter, Staphylococcus, Clostridium, грибів роду Candida). Звертає увагу значне збільшення кількості Klebsiella у хворих із ЖКХ при МАЖХП.

Таблиця 1

Динаміка кількісного та якісного складу мікрофлори ТК в обстежених на фоні проведеного лікування

Показник	Обстежені хворі з ЖКХ при МАЖХП			
	I група (n=40)		**II група** (n=44)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Bifidobacterium	Контрольна група 100,0 % (8,74±0,11)			
частота (%)	80,0 %**	90,0 %+	77,3 %**	95,5 %++
lg КУО/г	6,07±0,14**	7,12±0,08+	6,11±0,12**	8,26±0,10++^^
Lactobacillus	Контрольна група 100,0 % (7,83±0,18)			

Продовження табл. 1

частота (%)	80,0 %**	87,5 %	75,0 %**	88,6 %+
lg КУО/г	5,03±0,16**	6,12±0,11+	5,10±0,09**	7,06±0,17++^
E.coli (з нормальними ферментативними властивостями)	Контрольна група 93,3 % (7,94±0,012)			
частота (%)	75,0 %**	87,5 %+	72,7 %**	90,9 %++
lg КУО/г	6,45±0,13*	6,95±0,18+	6,21±0,10**	7,28±0,15+
E.coli (гемолітична форма)	Контрольна група 6,7 % (0,92±0,10)			
частота (%)	50,0 %***	25,0 %++	52,3 %***	15,9 %+++^
lg КУО/г	5,87±0,19***	3,26±0,15++	6,12±0,17***	1,76±0,14+++^^
Enterococcus	Контрольна група 90,0 % (7,64±0,14)			
частота (%)	45,0 %**	55,0 %+	45,5 %**	52,3 %
lg КУО/г	5,62±0,16**	6,08±0,13	5,51±0,20**	6,87±0,11+^
Enterobacter	Контрольна група 23,3 % (1,18±0,06)			
частота (%)	40,0 %%**	30,0 %+	38,6 %*	25,0 %+
lg КУО/г	2,85±0,13**	2,14±0,06+	2,76±0,15**	1,63±0,20++^
Citrobacter	Контрольна група 20,0 % (1,42±0,05)			
частота (%)	55,0 %**	40,0 %+	50,0 %**	31,8 %++^
lg КУО/г	2,68±0,12**	2,21±0,14+	2,85±0,08**	1,75±0,16++^
Staphylococcus	Контрольна група 23,3 % (3,38±0,16)			
частота (%)	55,0 %**	30,0 %++	50,0 %**	25,0 %++^^
lg КУО/г	5,12±0,15**	4,21±0,10+	5,34±0,10**	3,84±0,19++^
Klebsiella	Контрольна група 10,0 % (1,17±0,15)			
частота (%)	60,0 %***	45,0 %+	63,6 %***	31,8 %++^^
lg КУО/г	4,76±0,21***	3,15±0,17++	4,98±0,15***	2,17±0,19++^^
Clostridium	Контрольна група 13,3 % (4,31±0,26)			
частота (%)	37,5 %**	22,5 %+	40,9 %***	15,9 %++^^
lg КУО/г	5,60±0,14*	5,13±0,08	5,54±0,10*	4,61±0,15+^
Proteus	Контрольна група 10,0 % (0,39±0,10)			
частота (%)	37,5 %**	20,0 %+	36,4 %**	13,6 %++^^
lg КУО/г	2,78±0,23**	1,65±0,17+	2,92±0,15***	0,94±0,19++^^^
Candida	Контрольна група 6,7 % (2,28±0,11)			
частота (%)	20,0 %**	10,0 %+	22,7 %**	6,8 %++^^^
lg КУО/г	4,85±0,09**	3,77±0,18+	5,01±0,17**	2,96±0,14++^^

*Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими до лікування різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; різниця між показниками у обстежених хворих I та II групи до та після лікуавння достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01; +++ – p<0,001; різниця між показниками у обстежених хворих I та II групи після лікування достовірна: ^ – p<0,05; ^^ – p<0,01; ^^^ – p<0,001.*

До проведеного лікування у хворих із ЖКХ при МАЖХП діагностовано переважно ДТК II ст. та III ст. вираженості в обох групах обстежуваних хворих (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка вираженості ДТК в обстежених на фоні проведеного лікування

Ступінь ДТК	Обстежені хворі з ЖКХ при МАЖХП, Абс. кі-сть / %			
	І група (n=40)		**І група** (n=44)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Відсутній	_	4 / 10,0 %	_	12 / 27,3 %++
І ступінь	3 / 7,5 %	17 / 41,5 %+	4 / 9,1 %	15 / 34,1 %**
ІІ ступінь	16 / 40,0 %	12 / 30,0 %*	16 / 36,4 %	10 / 22,7 %*
ІІІ ступінь	17 / 42,5 %	6 / 15,0 %**	19 / 43,1 %	7 / 15,9 %**
IV ступінь	4 / 10,0 %	1 / 2,5 %	5 / 11,4 %	_

*Примітка: різниця між показниками у обстежених хворих І та ІІ групи до та після лікуавння достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; різниця між показниками у обстежених хворих І та ІІ групи після лікування достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01.*

Проведена комплексна терапія, що включало препарат пробіотичної дії, сприяло зменшенню вираженості дисбіотичних змін у обстежуваних нами пацієнтів. Проте звертає увагу більш виражена позитивна динаміка в ІІ групі хворих, що додатково отримували препарат, до складу якого входить вітамін В6, магній і мелатонін.

Мелатонін – нейрогормон, що продукується в епіфізі, відповідає за регуляцію циркадного ритму в організмі. Мелатонін також проявляє антиоксидантний та імуномодулюючий вплив на організм. У доклінічних і клінічних наукових дослідженнях встановлено, що мелатонін позитивно впливає на різні органи і системи, у тому числі і при патологічних станах, оскільки впливає на процеси запалення, окислювальний стрес, ураження клітин, у тому числі і їх апоптоз, також має властивість регулювати метаболічні процеси. Концентрація мелатоніну в кишечнику в 400 разів перевищує його концентрацію в епіфізі. Мікробіом кишечника бере участь у багатьох функціях організму, а її дисбіотичні зміни пов'язують із різними патологічними станами в організмі. Дослідження останніх років підкреслюють роль мелатоніну в модуляції мікробіоти кишечника, що може застосовуватися для лікування різних патологічних станів. Отже, мелатонін може ефективно використовуватися для нормалізації мікробіому і, відповідно, до корекції метаболічно-індукованих станів, таких як ожиріння, цукровий діабет 2 типу, хронічні ураження печінки тощо [12]. Проведені нами дослідження також свідчать про більш виражені зміни щодо ступеня ДТК саме в групі хворих із ЖКХ при МАЖХП, які отримували у складі БТ мелатонін.

За допомогою нейропсихометричного тестування оцінено психосоматичні зміни та їх динаміку та фоні лікування у хворих із ЖКХ при МАЖХП (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка показників когнітивних функцій у обстежених на фоні проведеного лікування

Показник	Обстежені хворі з ЖКХ при МАЖХП			
Контрольна група (n=30)	**І група** (n=40)		**І група** (n=44)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
МоСА, бали	21,7±0,5 *	24,8±0,5	22,3±0,4 *	28,6±0,7 +
29,5±0,7				
Шкала MMSE, бали	20,3±0,7 *	24,6±0,7	20,7±0,8 *	28,7±0,4+
29,2±0,5				
Шкала самооцінки (Ч.Д. Спілберга та Ю.Л. Ханіна)	42,7±0,6 **	38,7±0,6 +	43,5±0,8 **	32,3±0,6 +^
28,7±0,7				

Продовження табл. 3

Шкала депресії Бека (BDI)	21,4±0,5 **	17,9±0,5 +	20,3±0,5 **	12,3±0,7 +^
8,5±0,6				
Бостонський тест на стресостійкість, бали	21,6±0,8 **	17,9±0,8 +	22,8±0,9 **	13,6±0,8 ++^
7,6±0,5				
Тест Шульте, сек.	47,9±0,9 **	43,7±0,9	48,1±1,4 **	39,3±1,2 +^
31,4±1,8				
Методика «Запам'ятовування 10 слів» (Лурія А.Р.), слова	4,9±0,7 **	5,3±0,7	5,1±0,8 **	7,8±0,2 +^^
9,1±0,7				
Тест «Малювання годинника»	6,8±0,3 *	7,7±0,3	6,6±0,5 *	8,3±0,6 +
9,5±0,4				
ВТСК:				
кількість категорій	5,3±0,3	5,1±0,3	5,2±0,6	5,4±0,5
5,4±0,6				
сума всіх помилок	16,6±0,7 *	15,8±0,7	17,0±0,6 *	14,6±0,9
11,6±0,4				
персеверативні помилки	6,0±0,6 *	6,3±0,6	5,9±0,8 *	7,1±0,4 +^
7,6±0,3				
неперсеверативні помилки	8,5±0,5 *	7,9±0,5	8,8±0,7 *	6,9±0,6 +^
6,4±0,4				

*Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими до лікування різниця статистично достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; різниця між показниками у обстежених хворих I та II групи до та після лікування достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01; різниця між показниками у обстежених хворих I та II групи після лікування достовірна: ^ – p<0,05; ^^ – p<0,01.*

Отримані результати психометричного тестування свідчать про когнітивний дефіцит, зниження пам'яті, порушення здатності щодо концентрації, а також тривожні розладу переважно мінімального та середнього ступеня вираженості у хворих із ЖКХ при МАЖХП. Повторне визначення емоційної сфери після комплексного лікування за допомогою тесту BDI вказує на зменшення проявів депресії у переважної більшості хворих (особливо II групи).

За шкалою Zung у жодного обстеженого пацієнта не діагностовано тяжку депресію до лікування (табл. 4). У хворих обох групи встановлено переважно легку «замасковану» форму депресії (у 37,5 % та 45,4 % хворих I та II груп відповідно – p<0,05).

Таблиця 4

Динаміка показників нейропсихометричного тестування у обстежених на фоні проведеного лікування

Проведені тести	**Обстежені хворі з ЖКХ при МАЖХП,** Абс. кі-сть / %			
	I група (n=40)		**I група** (n=44)	
Контрольна група (n=30)	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Шкала Zung				
Без депресії	7 / 17,5 % **	15 / 37,5 % ++	8 / 18,2 % **	24 / 54,6 % ++^
28 / 93,3 %				

Продовження табл. 4

Легка депресія 2 / 6,7 %	20 / 50,0 %	15 / 37,5 % +	20 / 45,4 %	18 / 40,9 %
Помірна депресія –	13 / 32,5 %	10 / 25,0 %	16 / 36,4 %	2 / 4,5 %
Торонтська алекситимічна шкала				
Група ризику 7 / 23,3 %	16 / 40,0 % *	26 / 65,5 % ++	14 / 31,8 % *	31 / 70,5 % ++
Неалекситичічний 18 / 60,0 %	8 / 20,0 % *	8 / 20,0 %	10 / 22,7 % *	10 / 22,7 %
Алекситимічний 5 / 16,7 %	16 / 40,0 % *	6 / 15,0 % ++	20 / 45,5 % *	3 / 6,8 %

*Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими до лікування різниця статистично достовірна: * – p<0,01; ** – p<0,01; різниця між показниками у обстежених хворих I та II групи до та після лікування достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01; різниця між показниками у обстежених хворих I та II групи після лікування достовірна: ^ – p<0,05.*

На здатність висловлювати свої емоції, пережиті самим або іншими людьми ситуації вказує результат Торонтської алекситимічної шкали. При цьому, до лікування переважну більшість хворих із ЖКХ при МАЖХП віднесено до алекситимічного типу особистості.

Проведена комплексна терапія, спрямована на відновлення мікрофлори товстої кишки, а також додаткове призначення препарату, до складу якого входить вітамін В6, магній і мелатонін сприяв зменшенню вираженості ознак депресії, в тому числі й за шкалою Zung, а також дав змогу покращити вербальне описання пацієнтами пережитих емоцій.

Отже, як вказують результати отриманих нами досліджень, у хворих із ЖКХ при МАЖХП частіше виявлено ознаки легкої та помірно вираженої депресії за результатами нейропсихометричного тестування, що формуються на фоні порушення мікробіоценозу товстої кишки. Запропонована нами схема лікування виявилося ефективним і безпечним методом комплексного лікування даних пацієнтів.

Висновки

1. У хворих із ЖКХ при МАЖХП встановлено зміни когнітивної сфери, а також психоемоційного стану, що виникають на фоні виражених дисбіотичних зміни товстої кишки.

2. Комплексна терапія із використанням пробіотичного засобу у поєднанні із препаратом, до складу якого входить вітамін В6, магній та мелатонін, є ефективним методом для корекції не лише кількісного та якісного складу мікрофлори ТК, але також сприяє зменшенню ознак когнітивного дефіциту та нормалізує психоемоційну сферу при ЖКХ у хворих на МАЖХП.

Конфлікт інтересів: автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

1. Kichloo A, Solanki S, Haq KF, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with gallstone disease in the United States hospitalized patient population. World J Gastrointest Pathophysiol. 2021 Mar 22; 12 (2): 14-24. doi: 10.4291/wjgp.v12.i2.14. PMID: 33815863; PMCID: PMC8008957.
2. Shabanzadeh DM. Incidence of gallstone disease and complications. Curr Opin Gastroenterol. 2018 Mar; 34 (2): 81-89. doi: 10.1097/MOG.0000000000000418. PMID: 29256915.
3. Ge X, Zheng L, Wang M, Du Y, Jiang J. Prevalence trends in non-alcoholic fatty liver disease at the global, regional and national levels, 1990-2017: a population-based observational study. BMJ Open. 2020 Aug 3;10 (8): e036663. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036663. PMID: 32747349; PMCID: PMC7402189.
4. Murag S, Ahmed A, Kim D. Recent Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gut Liver. 2021 Mar 15; 15 (2): 206-216. doi: 10.5009/gnl20127. PMID: 32921636; PMCID: PMC7960978.

5. Zheng Y, Xu M, Heianza Y et al. Gallstone disease and increased risk of mortality: Two large prospective studies in US men and women. J Gastroenterol Hepatol. 2018 Nov; 33 (11): 1925-1931. doi: 10.1111/jgh.14264. Epub 2018 May 27. PMID: 29671893; PMCID: PMC9015210.
6. Konyn P, Alshuwaykh O, Dennis BB, Cholankeril G, Ahmed A, Kim D. Gallstone Disease and Its Association With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, All-Cause and Cause-Specific Mortality. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Apr; 21 (4): 940-948.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2022.04.043. Epub 2022 May 26. PMID: 35643414.
7. Kakati D, Kumar U, Russ K, et al. Cholecystectomy does not worsen progression or outcomes in non-alcoholic fatty liver disease. Transl Gastroenterol Hepatol. 2020 Jan 5; 5: 3. doi: 10.21037/tgh.2019.09.03. PMID: 32190771; PMCID: PMC7061184.
8. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, Hanratty B. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. PLoS Med. 2020 Apr 30; 17 (4): e1003100. doi: 10.1371/journal.pmed.1003100. PMID: 32353039; PMCID: PMC7192386.
9. Yoo ER, Kim D, Vazquez-Montesino LM, Escober JA et al. Diet quality and its association with non-alcoholic fatty liver disease and all-cause and cause-specific mortality. Liver Int. 2020 Apr; 40 (4): 815-824. doi: 10.1111/liv.14374. Epub 2020 Jan 27. PMID: 31910319.
10. Dan WY, Yang YS, Peng LH, Sun G, Wang ZK. Gastrointestinal microbiome and cholelithiasis: Current status and perspectives. World J Gastroenterol. 2023 Mar 14; 29 (10): 1589-1601. doi: 10.3748/wjg.v29.i10.1589. PMID: 36970590; PMCID: PMC10037248.
11. Zhang T, Zhang S, Jin C, et al. A Predictive Model Based on the Gut Microbiota Improves the Diagnostic Effect in Patients With Cholangiocarcinoma. Front Cell Infect Microbiol. 2021;11:751795. doi: 10.3389/fcimb.2021.751795
12. Iesanu MI, Zahiu CDM, Dogaru IA, et al. Melatonin-Microbiome Two-Sided Interaction in Dysbiosis-Associated Conditions. Antioxidants (Basel). 2022 Nov 14;11(11):2244. doi: 10.3390/antiox11112244. PMID: 36421432; PMCID: PMC9686962.

Отримано 10.09.2025 р.