



УДК 616.345.018.73:616.36-003.826:616.98:578.834.1]-072.1
DOI 10.24144/1998-6475.2023.61.18-23

ЕНДОСКОПІЧНІ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ТОВСТОЇ КИШКИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ПІСЛЯ COVID-19

Сірчак Є. С., Стегура А. В.

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

Резюме. Вступ. При неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП) порушення функціонального стану печінки негативно впливає на функціональний стан кишечника. Визначення змін з боку кишечника після COVID-19, особливо у пацієнтів з метаболічними захворюваннями, є надзвичайно актуальним питанням медичної спільноти.

Мета досліджень. Визначити особливості ендоскопічних і морфологічних змін слизової оболонки товстої кишки у хворих на НАЖХП після COVID-19.

Матеріали та методи. На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх обстежено 104 хворих на НАЖХП. Серед обстежених пацієнтів чоловіків було 64 (61,5 %), жінок – 40 (38,5 %). Середній вік складав $54,3 \pm 6,1$ року. Хворим проведено колоноскопію товстої кишки (ТК) для візуального дослідження слизової оболонки (СО), а також проведено морфологічне визначення особливостей його ураження.

Результати досліджень. Хворих із НАЖХП та ураження кишечника після COVID-19 розділено на групи залежно від переважання форми порушення акту дефекації. В I групу увійшло 53 (51,0 %) хворих на НАЖХП, що скаржились на закрепи; II групу слало 28 (26,9 %) хворих, які звернулися за медичною допомогою у зв'язку із скаргами на періодичні проноси, а в III групу увійшло 23 (22,1 %) пацієнтів, яких турбувало чередування закрепів і проносів. При колоноскопії найбільш виражені зміни встановлено у пацієнтів з НАЖХП після COVID-19 I групи (наявністю ділянок дифузної гіперемії (у 26,4 % обстежених), а також поодинокі ерозивні зміни (у 17,0 % хворих) СО ТК. У хворих на НАЖХП ураження кишечника при COVID-19 проявляється інфільтрацією СО лімфоцитами та макрофагами, переважно у пацієнтів із закрепами.

Висновки. У хворих на НАЖХП після COVID-19 ураження кишечника клінічно частіше проявляється закрепом, а саме – у 51,0 % обстежених. Проведення колоноскопії вказує на більш виражені зміни у СО ТК (у вигляді дифузної гіперемії, наявності поодинокіх ерозій, дивертикулів) у пацієнтів із НАЖХП після COVID-19, ураження кишечника у яких проявляється закрепом. Морфологічною особливістю ураження кишечника у хворих на НАЖХП після COVID-19 є набряк, стаз кровоносних судин, а також інфільтрація СО ТК лімфоцитами, макрофагами, що більш виражено у пацієнтів із переважанням закрепів.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, ураження кишечника, слизова оболонка товстої кишки, ендоскопія, морфологічне дослідження, COVID-19.

Endoscopic and morphological changes in the colonic mucosa in patients with non-alcoholic fatty liver disease after COVID-19

Sirchak Ye.S., Stehura A.V.

Abstract. Introduction. In non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), liver dysfunction negatively affects the functional state of the intestine. Determining changes in the intestine after COVID-19, especially in patients with metabolic diseases, is an extremely important issue for the medical community.

The aim of the study. To determine the features of endoscopic and morphological changes in the colon mucosa in patients with NAFLD after COVID-19.

Materials and methods. On the clinical basis of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, 104 patients with NAFLD were examined. Among the examined patients, there were 64 (61.5%) men and 40 (38.5%) women. The average age was 54.3 ± 6.1 years. Patients underwent colonoscopy of the colon for visual examination of the mucous membrane (MM), as well as morphological determination of the features of its lesions.

Results of the study. Patients with NAFLD and intestinal damage after COVID-19 were divided into groups depending on the predominance of the form of defecation disorder. Group I included 53 (51.0 %) patients with

NAFLD who complained of constipation; group II included 28 (26.9 %) patients who sought medical care due to complaints of recurrent diarrhoea, and group III included 23 (22.1 %) patients who were concerned about the alternation of constipation and diarrhoea. Colonoscopy revealed the most pronounced changes in patients with NAFLD after COVID-19 in group I (presence of areas of diffuse hyperaemia (26.4 % of subjects), as well as isolated erosive changes (17.0 % patients) in the MM of the colon. In patients with NAFLD, intestinal damage in COVID-19 is manifested by infiltration of the MM by lymphocytes and macrophages, mainly in patients with constipation.

Conclusions. In patients with NAFLD after COVID-19, intestinal damage is clinically more often manifested by constipation, namely in 51.0 % of the subjects. Colonoscopy indicates more pronounced changes in the MM of the colon (in the form of diffuse hyperaemia, the presence of single erosions, diverticula) in patients with NAFLD after COVID-19, whose intestinal lesions are manifested by constipation. The morphological feature of intestinal lesions in patients with NAFLD after COVID-19 is edema, blood vessel stasis, and infiltration of the Mucosa with lymphocytes and macrophages, which is more pronounced in patients with predominant constipation.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, intestinal lesions, colon mucosa, endoscopy, morphological examination, COVID-19.

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) стала найпоширенішим хронічним захворюванням печінки в усьому світі, вражаючи до ~30% дорослого населення в загальній популяції, до ~70% пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і майже всіх пацієнтів із тяжким ожирінням [1].

COVID-19, спричинена новим РНК-бета-коронавірусом з оболонкою, який отримав назву коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 (SARS-CoV-2), є значною проблемою охорони здоров'я для всіх країн світу. Прояви COVID-19 різноманітні – від легких респіраторних симптомів до серйозних ускладнень, що загрожують життю, таких як дихальна недостатність, шок, аритмія, сепсис та поліорганна недостатність. Хоча COVID-19 у першу чергу характеризується респіраторними симптомами, стало очевидним, що він також може спричинити низку позалегеневих проявів. Ці стани включають тромботичні ускладнення, ураження серцево-судинної системи, нирок, неврологічні захворювання, дерматологічні ускладнення, а також шлунково-кишкові симптоми. Відомо, що особи з хронічними захворюваннями мають більш важкий перебіг COVID-19, зокрема в осіб ожирінням, діабетом, метаболічним синдром. А стеатоз печінки, який часто діагностується у хворих з ожирінням, цукровим діабетом, був визнаний незалежним предиктором тяжкості перебігу COVID-19 [2, 3, 4, 5].

Між печінкою і кишечником існує тісний зв'язок, при цьому взаємодія є двонаправленою. При НАЖХП порушення функціонального стану печінки негативно впливає на функціональний стан кишечника. Все більше даних вказують на тісний взаємозв'язок між дієтичними факторами і факторами навколиш-

нього середовища (включаючи контамінанти харчових продуктів, бактерії, віруси), кишечника, кровотоком і метаболізмом в печінці, з шляхами, що включають кишкову проникність, склад мікробіоти кишечника, бактеріальні продукти, імунітет, місцеве і системне запалення [6].

Вірус SARS-CoV-2 в основному атакує дихальну систему, але збудник може вражати кілька органів. SARS-CoV-2 може викликати і шлунково-кишкові симптоми, такі як блювота, діарея або біль у животі на ранніх стадіях захворювання. Кишкова дисфункція викликає зміни кишкових мікробів і збільшення запальних цитокінів. Отже, діагностика шлунково-кишкових симптомів, які передують респіраторним проблемам під час COVID-19, може бути необхідною умовою для раннього виявлення захворювання та ефективного лікування [7]. Також визначення змін з боку кишечника вже після перенесеної COVID-19, особливо у пацієнтів з метаболічними захворюваннями (НАЖХП, ожиріння, цукровий діабет 2 типу) є надзвичайно актуальним питанням медичної спільноти.

Мета дослідження

Визначити особливості ендоскопічних та морфологічних змін слизової оболонки товстої кишки у хворих на НАЖХП після COVID-19.

Матеріали та методи

Обстеження та лікування хворих проведено на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет». У наукове дослідження включено 104 хворих із НАЖХП та ураженням кишечника, котрі лікувалися в гастроентерологічному та енто-



кринологічному відділенні КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОР, а також – у сімейного лікаря за місцем проживання на амбулаторному етапі спостереження після COVID-19. Із даних анамнезу встановлено, що всі обстежені хворі мали підтверджений діагноз інфікування вірусом SARS-CoV-2 (позитивна полімеразно-ланцюгова реакція до РНК SARS-CoV-2 – ген RdRP SARS-CoV-2, ген E SARS-CoV-2) переважно легкого або середнього ступенів важкості. Скарги з боку кишечника у хворих із НАЖХП в середньому виникали через $6,2 \pm 1,4$ місяця після COVID-19. Серед обстежених пацієнтів чоловіків було 64 (61,5 %), жінок – 40 (38,5 %). Середній вік складав $54,3 \pm 6,1$ року. У контрольну групу увійшло 20 практично здорових осіб (чоловіків було 12 (60,0%), жінок – 8 (40,0%). Середній вік складав $51,4 \pm 4,6$ року.

Критерієм виключення із дослідження було позитивний тест до РНК SARS-CoV-2 на момент проведення дослідження; позитивний тест до антигенів бактерій *Clostridium difficile* у калі; наявність алкогольного, аутоімунного, вірусного (віруси гепатитів В, С, D) ураження печінки; неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона в анамнезі; непереносимість лактози, глютену.

Усі дослідження були виконані за згодою пацієнтів (від хворих було отримано письмову згоду щодо проведення відповідних діагностично-лікувальних заходів), а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Усі обстежені пацієнти підлягали дослідженню за загально-клінічними, антропометричними, інструментальними та лабораторними методами. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні визначали зріст, вагу, обвід талії, а також розраховували індекс маси тіла. Усім хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження для визначення функціонального стану печінки, показників ліпідного та вуглеводного обміну.

Діагноз НАЖХП виставлено згідно з критеріями уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826)

та клінічними рекомендаціями EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування НАЖХП. Ступінь ураження печінки визначали із використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score, Fibrosis 4 calculator (FIB-4), фібротесту, а також результатів еластометрії печінки.

Усім пацієнтам виконували ендоскопічне обстеження товстої кишки (ТК) за загальноприйнятою методикою з використанням відеокOLONоскопу Pentax EC-380LKp (Японія), при якому оцінювали стан слизової оболонки (СО) ТК (визначали стан просвіту кишки, її тонус, вираженість складок, судинного малюнка, гіперемії, набряку СО ТК і контактної кровоточивості, наявності рихлості, зернистості СО, наявності дефектів СО та геморагій, поліпозних утворень (псевдополіпів), дивертикули. Дослідження виконували під загальною анестезією. Також усім хворим проводили забір біопсійного матеріалу з різних ділянок кишечника для гістологічних досліджень (вивчали загальну гістоструктуру СО, характер, глибину патологічних змін СО ТК). Отримані біоптати з кожної зони кишечника фіксували у 10,0 % розчині нейтрального формаліну із подальшим виготовленням парафінових блоків. Зрізи тканини товщиною 4–5 мкм готували на ротаційному мікротомі, розміщували на склі, забарвлювали гематоксиліном-еозином за загальноприйнятою методикою. Гістологічні препарати досліджували за допомогою світлового мікроскопа MICROmed SEO SCAN. Морфометричні дослідження проводили за допомогою системи візуального аналізу гістологічних препаратів. Зображення з гістологічних препаратів на монітор комп'ютера виводили з мікроскопу за допомогою відеокамери Vision CCD Camera. Морфометричні дослідження проведені за допомогою програм ВідеоТест-5.0, КАРА Image Base та Microsoft Excel на персональному комп'ютері.

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

Наукове дослідження виконано в рамках наукових тем кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції» (но-

мер державної реєстрації 0118U004365) та «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).

Результати досліджень

Хворих із НАЖХП та ураження кишечника після COVID-19 розділено на групи залежно

від переважання форми порушення акту дефекації. У I групу увійшло 53 (51,0 %) хворих на НАЖХП, що скаржилися на закрепи; II групу склали 28 (26,9 %) хворих, які звернулися за медичною допомогою у зв'язку зі скаргами на періодичні проноси, а в III групу увійшло 23 (22,1 %) пацієнтів, яких турбувало чередування закрепів та проносів.

Проведено колоноскопію для дослідження змін у СО ТК у хворих на НАЖХП після COVID-19 (табл. 1).

Таблиця 1

Результати колоноскопичного дослідження у обстежених хворих

Показник	Обстежені на НАЖХП після COVID-19		
	I група (n=53)	II група (n=28)	III група (n=23)
Просвіт кишки			
- слизь	31 (58,5 %)* ^	12 (42,9 %)	11 (47,8 %)
- кров	3 (5,7 %)	1 (3,6 %)	–
- гній	2 (3,8 %)	–	1 (4,3 %)
Стан слизової оболонки			
- рожева	17 (32,1 %)	12 (42,9 %)*	8 (34,8 %)
- гіперемована (обмежено)	22 (41,5 %)	11 (39,3 %)	9 (39,1 %)
- гіперемована (дифузно)	14 (26,4 %)	6 (21,4 %)	6 (26,1 %)
- бліда	1 (1,9 %)	–	–
- дефекти СО (поодинокі ерозії)	9 (17,0 %)*^^	3 (10,7 %)+	1 (4,3 %)
- набряк	16 (30,2 %)*	6 (17,9 %)	5 (21,7 %)
Особливості будови стінки кишки			
- поліп	3 (5,7 %)	1 (3,6 %)	–
- дивертикул	9 (17,0 %)^	–	1 (4,3 %)

Примітка: різниця між показниками у хворих I і II груп достовірна: * – $p < 0,05$; різниця між показниками у хворих I і III груп достовірна: + – $p < 0,05$; різниця між показниками у хворих I та III груп достовірна: ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$.

Як вказують отримані дані, при колоноскопії найбільш виражені зміни при візуалізації встановлено у пацієнтів з НАЖХП після COVID-19, що скаржились на закрепи. Це проявлялось наявністю ділянок дифузної гіперемії (у 26,4 % обстежених), а також поодинокими ерозивними змінами (17,0 %) СО ТК. У хворих I гру-

пи також частіше виявлено слизь при колоноскопії у порівнянні з хворими на НАЖХП, у яких ураження кишечника проявлялось проносами або почергово проносів та закрепів. У 17,0 % хворих I групи діагностовано дивертикули ТК.

Морфологічне дослідження отриманого біопсійного матеріалу наведено у таблиці 2.

Таблиця 2

Результати морфологічного дослідження біоптатів ТК у обстежених хворих

Показник	Обстежені на НАЖХП після COVID-19		
	I група (n=53)	II група (n=28)	III група (n=23)
Набряк	17 (32,1 %)*^	6 (21,4 %)	5 (21,7 %)
Повнокров'я, стаз кровоносних судин	9 (17,0 %)^	3 (10,7 %)	2 (8,7 %)



Продовження табл. 2

Інфільтрація клітин			
- лімфоцитами	14 (26,4 %)**^^	3 (10,7 %)	2 (8,7 %)
- макрофагами	13 (24,5 %)**^^	4 (14,3 %)	2 (8,7 %)
- нейтрофілами	7 (13,2 %)^^	–	1 (4,3 %)
- плазмocyтaми	12 (22,6 %)^^	4 (14,3 %)+	2 (8,7 %)
- лімфоїдними фолікулами у стромі СО	7 (13,2 %)**^^	2 (7,1 %)	1 (4,3 %)

Примітка: різниця між показниками у хворих I і II груп достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,05$; різниця між показниками у хворих I і III груп достовірна: + – $p < 0,05$; різниця між показниками у хворих I та III груп достовірна: ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$.

Набряк при морфологічному дослідженні гістологічних препаратів частіше встановлено у пацієнтів I групи (у 32,1 % випадків – проти 21,4-21,7% у хворих II та III груп – $p < 0,05$). Стаз, повнокрів'я кровоносних судин також частіше виявлено у пацієнтів I групи (у 17,0 % випадків – $p < 0,01$). Як вказують отримані дані, у всіх групах обстежених хворих на НАЖХП та ураження кишечника при COVID-19 інфільтрація СО частіше визначається лімфоцитами та макрофагами, переважно у пацієнтів із закрепами (I група). Інфільтрацію нейтрофілами та плазмocyтaми при морфологічному дослідженні також частіше встановлено у пацієнтів I групи. у хворих II групи у жодного пацієнта не встановлено інфільтрацію СО ТК нейтрофілами. Лімфоїдні фолікули у стромі СО ТК виявлено у 13,2 % обстежених I групи і лише у 7,1 % та у 4,3 % хворих II та III груп ($p < 0,01$).

Отже, у хворих на НАЖХП після COVID-19 часто встановлено ураження кишечника, що проявляється клінічно змінами акту дефекації. При цьому, клінічні зміни супроводжуються також змінами СО ТК при колоноскопічному обстеженні. Отримані нами резуль-

тати вказують на більш виражені патологічні ураження СО у пацієнтів із закрепами, а також у хворих при чередуванні закрепів та проносів. Як вказують проведені нами результати, COVID-19 у хворих на НАЖХП є фактором, що негативно впливає на стан СО ТК, що підтверджується морфологічними змінами із отриманих біопсійних препаратів із різних ділянок кишечника.

Висновки

У хворих на НАЖХП після COVID-19 ураження кишечника клінічно частіше проявляється закрепом, а саме – у 51,0 % обстежених.

Проведення колоноскопії вказує на більш виражені зміни у СО ТК (у вигляді дифузної гіперемії, наявності поодиноких ерозій, дивертикулів) у пацієнтів з НАЖХП після COVID-19, ураження кишечника у яких проявляється закрепом.

Морфологічною особливістю ураження кишечника у хворих на НАЖХП після COVID-19 є набряк, стаз кровоносних судин, а також інфільтрація СО ТК лімфоцитами, макрофагами, що більш виражено у пацієнтів із переважанням закрепів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Wang L, Fan X, Han J, Cai M, Wang X, Wang Y, Shang J. Gut-Derived Serotonin Contributes to the Progression of Non-Alcoholic Steatohepatitis via the Liver HTR2A/PPAR γ 2 Pathway. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 553. doi: 10.3389/fphar.2020.00553.
2. Kurniawan A, Hariyanto TI. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and COVID-19 outcomes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Narra J.* 2023; 3(1): e102. <https://doi.org/10.52225/narra.v3i1.102>
3. Sachdeva S, Khandait H, Kopel J, Aloysius MM, Desai R, Goyal H. NAFLD and COVID-19: a Pooled Analysis. *SN Comprehensive Clinical Medicine.* 2020; 2: 2726–2729. doi: 10.1007/s42399-020-00631-3.
4. Miranda C, Garlatti E, Da Porto A, Rinaldo E, Grazioli S, Zanette G, Tonizzo M. Liver injury in COVID-19 patients with non-alcoholic fatty liver disease: an update. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2023 Feb 23; 8: e1-e10. doi: 10.5114/amsad/160950.



5. Liguori A, Valentin Calvez V, D'Ambrosio F et al. The bidirectional relationship between fatty liver disease and COVID-19. *Metab Target Organ Damage*. 2023; 3: 11.
6. Di Ciaula A, Baj J, Garruti G, Celano G, De Angelis M, Wang HH, Di Palo DM, Bonfrate L, Wang DQ, Portincasa P. Liver Steatosis, Gut-Liver Axis, Microbiome and Environmental Factors. A Never-Ending Bidirectional Cross-Talk. *J Clin Med*. 2020 Aug 14; 9 (8): 2648. doi: 10.3390/jcm9082648.
7. Villapol S Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Translational Research*. 2020; 5 (226): 57-69. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.08.004>

Отримано 05.09.2023 р.