

УКРАЇНСЬКИЙ  
РЕЦЕНЗОВАНИЙ  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ  
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1—2 (123—124)  
2022

# СУЧАСНА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

MODERN  
GASTROENTEROLOGY

UKRAINIAN  
SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
SPECIALIZED JOURNAL

COVID-19 та постковідний  
синдром: клінічні вияви  
з боку органів травлення

Трансплантація фекальної  
мікробіоти при захворюваннях  
кишечника



[www.sgastro.com.ua](http://www.sgastro.com.ua)  
[www.vitapol.com.ua](http://www.vitapol.com.ua)

ВІТ-А-ПОЛ  
ВИДАВНИЧА ГРУПА

ТИ ДБАЄШ ПРО ВЛАСНУ МІКРОБІОТУ – ВОНА ДБАЄ ПРО ТЕБЕ!

# ІНУЛІН-НЕО

- відновлює мікрофлору кишківника
- підвищує стійкість до інфекцій
- підтримує імунітет
- захищає слизові оболонки
- зменшує патогенну контамінацію



## Інулін-Нео 5

| Вік     | Режим дозування |
|---------|-----------------|
| Дорослі | 2 саше на добу  |

\* Дозволяється розведення в соках, молоці, кашах при кімнатній температурі;  
\* Курс вживання 3-4 тижні. Подальше вживання узгоджувати з лікарем.

## Інулін-Нео 3

| Вік               | Режим дозування |
|-------------------|-----------------|
| діти 3-12 років   | 1 саше на добу  |
| діти від 12 років | 2 саше на добу  |

\* Дозволяється розведення в соках, молоці, кашах при кімнатній температурі;  
\* Курс вживання 3-4 тижні. Подальше вживання узгоджувати з лікарем.

## Інулін-Нео банка 70 г/140 г

| Вік              | Режим дозування         |
|------------------|-------------------------|
| Діти від 3 років | 2 чайних ложки на добу  |
| Дорослі          | 2 столові ложки на добу |

\* Розділити на 2 прийоми;  
\* Дозволяється розведення в соках, молоці, кашах при кімнатній температурі;  
\* Курс вживання 3-4 тижні. Подальше вживання узгоджувати з лікарем.

## Інулін-Нео капсули №90

| Вік                          | Режим дозування                   |
|------------------------------|-----------------------------------|
| Діти 3-12 років              | 1 капсула двічі або тричі на день |
| Діти від 12 років та дорослі | 1-2 капсули тричі на день         |

\* Під час або до вживання їжі.  
\* Курс вживання 3-4 тижні. Подальше вживання узгоджувати з лікарем.  
<sup>1</sup> За потребою дозу можна збільшити до 12 капсул на добу.

**ІННЕО**  
фарм

ІННОВАЦІЇ ВІД ПРИРОДИ

[www.inneopharm.com](http://www.inneopharm.com)

Виробник: ТОВ «ІННЕО ФАРМ»  
Україна, 67806, Одеська обл., Овідіопольський р-н,  
смт Авангард, вул. Базова, 12-Д. Тел.: +380 (48) 704-04-94.

УКРАЇНСЬКИЙ  
РЕЦЕНЗОВАНИЙ  
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ  
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1—2 (123—124)  
2022

# СУЧАСНА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

---

MODERN  
GASTROENTEROLOGY

UKRAINIAN REVIEWED  
SCIENTIFIC AND PRACTICAL  
SPECIALIZED JOURNAL

---

ЗАСНОВАНИЙ У СЕРПНІ 2000 РОКУ  
ВИХОДИТЬ 6 РАЗІВ НА РІК

Журнал включено до Переліку наукових фахових  
видань України з медичних наук. Категорія «Б»  
Додаток 5 до наказу Міністерства освіти і науки України  
№ 1188 від 24.09.2020 р.

Журнал зареєстровано в міжнародних  
наукометричних системах та спеціалізованих каталогах  
CrossRef, Index Copernicus, Google Scholar, Science Index, JIFACTOR,  
Ulrich's Periodicals Directory, Journal Factor, Scientific Indexing Services,  
ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних  
«Україніка наукова», «Наукова періодика України»  
Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

## ЗАСНОВНИКИ

Державна установа «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»

Державна установа «Інститут гастроентерології НАМН України»

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»

### Реєстраційне свідоцтво

КВ № 16647-5119 ПР

від 21.05.2010 р.

### Рекомендовано

#### Вченою радою

Національного інституту  
терапії імені Л. Т. Малої  
НАМН України

Протокол № 5 від 03.06.2022 р.

### Видавець

ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»

Свідоцтво суб'єкта  
видавничої справи ДК  
№ 4757 від 05.08.2014 р.

### Керівник проекту

А. В. Поліщук

### Відповідальний секретар

О. М. Берник

### Літературний редактор

О. Г. Молдованова

### Друк

ФОП Гордукова І. Є.  
м. Кам'янець-Подільський,  
вул. Привокзальна, 20  
(код ЄДРПОУ 2228230489)

Підписано до друку 14.06.2022 р.

Формат 60 × 84/8

Папір крейдований,  
безкислотний ☺

Друк офсетний

Ум. друк. арк. 9,07

Замовлення № 0122SG

Наклад 800 прим.

### Адреса редакції та видавця

03179, м. Київ, вул. Академіка  
Єфремова, 19а, оф. 3

### Телефони

(44) 298-00-60, 298-00-61

E-mail: vitapol3@gmail.com

### Передплатний індекс 21962

<http://www.sgastro.com.ua>

<http://www.vitapol.com.ua>

### ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Г. Д. ФАДЕЄНКО

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

О. Я. БАБАК (науковий редактор)

О. М. БІЛОВОЛ

О. Є. ГРІДНЄВ

Н. Б. ГУБЕРГРІЦ

А. Е. ДОРОФЄЄВ

Л. В. ЖУРАВЛЬОВА

Т. Д. ЗВ'ЯГІНЦЕВА

К. Є. ІЩЕЙКІН

О. В. КОЛЕСНИКОВА  
(заступник головного редактора)

П. МАЛФЕРТАЙНЕР (Німеччина)

Л. М. ПАСІЄШВІЛІ

І. М. СКРИПНИК

Ю. М. СТЕПАНОВ

С. М. ТКАЧ

Ю. О. ФІЛІППОВ

Ф. І. ХАМРАБАЄВА (Узбекистан)

Н. В. ХАРЧЕНКО  
(заступник головного редактора)

Й. ХОРОСТОВСЬКА-ВИНІМКО  
(Польща)

О. В. ШВЕЦЬ

В. П. ШИПУЛІН

М. Б. ЩЕРБІНІНА

### CHIEF EDITOR

G. D. FADIEIENKO

### EDITORIAL BOARD

O. Ya. BABAK (scientific editor)

O. M. BILOVOL

O. Ye. GRIDNYEV

N. B. GUBERGRITS

A. E. DOROFEYEV

L. V. ZHURAVLYOVA

T. D. ZVYAGINTSEVA

K. Ye. ISHCHEYKIN

O. V. KOLESNIKOVA  
(deputy editor)

P. MALFERTHEINER (Germany)

L. M. PASIYESHVILI

I. M. SKRYPNYK

Yu. M. STEPANOV

S. M. TKACH

Yu. O. FILIPPOV

F. I. KHAMRABAEVA (Uzbekistan)

N. V. KHARCHENKO  
(deputy editor)

J. CHOROSTOWSKA-WYNIMKO  
(Poland)

O. V. SHVETS

V. P. SHYPULIN

M. B. SHCHERBYNINA

Відповідальність за зміст, добір та викладення фактів у статтях несуть автори,  
за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби — замовники.

Передрук опублікованих статей можливий за згоди  
редакції та з посиланням на джерело.

Знаком  позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

Матеріали зі знаком  друкуються на правах реклами.

За зміст рекламних матеріалів відповідають рекламодавці.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 5 Особливості ураження печінки при COVID-19  
**Е. Г. Ясницька, В. В. Харченко**
- 12 Ефективність трансплантації фекальної мікробіоти у пацієнтів із постінфекційною формою синдрому подразненого кишечника з діареєю  
**Г. Д. Фадєєнко, О. Є. Гріднев, К. Ю. Дубров**

## СТАНДАРТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

- 20 COVID-19 та постковідний синдром у фокусі ускладнень: рекомендації для лікарів  
*COVID-19: вияви з боку шлунково-кишкового тракту*  
**О. Є. Гріднев**  
*Постковідний синдром при захворюваннях печінки*  
**Г. Д. Фадєєнко**

## ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

- 30 Оцінка ефективності застосування інуліну при функціональному запорі у дітей  
**О. С. Няньковська, С. Л. Няньковський, М. С. Яцула, М. І. Городиловська, Г. З. Вівчарівська, В. Д. Шайдич, О. М. Горайська, Л. В. Заставна, Я. В. Томків, З. В. Томків, Н. В. Камуть, Г. М. Троцький, А. В. Возняк, А. Є. Лісний**

## ORIGINAL RESEARCHES

- Features of liver injury related to COVID-19  
**E. H. Yasnytska, V. V. Kharchenko**
- Efficacy of fecal microbiota transplantation in patients with post-infection irritable bowel syndrome with diarrhea  
**G. D. Fadiencko, O. E. Gridnyev, K. Y. Dubrov**

## STANDARTS OF DIAGNOSIS AND TREATMENT

- COVID19 and post-COVID syndrome in the focus of complications: recommendations for physicians  
*COVID19: gastrointestinal manifestations*  
**O. E. Gridnyev**  
*Post-COVID syndrome at livers diseases*  
**G. D. Fadiencko**

## MEDICATIONS

- Evaluation of the efficacy of inulin use in children with functional constipation  
**O. S. Nyankovska, S. L. Nyankovsky, M. S. Yatsula, M. I. Horodylovska, H. Z. Vivcharivska, V. D. Shaidych, O. M. Horayska, L. V. Zastavna, Y. V. Tomkiv, Z. V. Tomkiv, N. V. Kamut, G. M. Trotsky, A. V. Voznyak, A. E. Lisnyy**

## ОГЛЯДИ

- 37** Чи впливають лікарські засоби з метаболічною дією на кишкову мікробіоту. Огляд літератури  
**Г. Д. Фадєєнко, О. Є. Гріднев, С. В. Гріднева**
- 48** Можливі чинники, що визначають ефективність трансплантації фекальної мікробіоти. Огляд літератури та власні дані  
**С. М. Ткач, Н. В. Харченко, А. Е. Дорофєєв**
- 57** До питання класифікації постковідних уражень кишечника. Огляд літератури  
**А. Е. Дорофєєв, Н. В. Харченко, С. М. Ткач, Т. Д. Звягінцева**
- 63** Сучасні погляди на механізми патогенезу і тактику ведення хворих із перехрестом симптомів функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника. Огляд літератури  
**С. М. Ткач, А. Е. Дорофєєв, Н. В. Харченко**

## МЕДИЧНИЙ АРХІВ

- 73** Ранні уявлення про харчування, травлення, захворювання шлунково-кишкового тракту та їхнє лікування: від Парацельса до Гельмонта і Декарта  
**Н. Б. Губергріц, Н. В. Беляєва, К. Ю. Ліневська**

## 77 ДО УВАГИ АВТОРІВ

## REVIEWS

- If drugs with metabolic action affect the intestinal microbiota. Literature review  
**G. D. Fadiienko, O. E. Gridnyev, S. V. Gridneiva**
- Possible factors determining efficacy of fecal microbiota transplantation. Review and own data  
**S. M. Tkach, N. V. Kharchenko, A. E. Dorofeev**
- To the question of classification of intestinal post-COVID lesions. Review  
**A. E. Dorofeyev, N. V. Kharchenko, S. M. Tkach, T. D. Zvyagintseva**
- Modern views on the mechanisms of pathogenesis and tactics of management of patients with overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. Review  
**S. M. Tkach, A. E. Dorofeev, N. V. Kharchenko**

## MEDICAL ARCHIVE

- Early concepts of nutrition, digestion, diseases of the gastrointestinal tract and their treatment: from Paracelsus to Helmont and Descartes  
**N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, K. Yu. Linevska**

## INFORMATION FOR AUTHORS





Е. Г. Ясницька<sup>1</sup>, В. В. Харченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> КНП «Київська міська клінічна лікарня № 8»

<sup>2</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ

## Особливості ураження печінки при COVID-19

**Мета** — дослідити характер змін печінкових проб у хворих на коронавірусну хворобу-2019 (COVID-19), частоту їхнього виникнення, клініко-лабораторні вияви і ступінь впливу COVID-19 на функцію печінки для призначення лікувально-профілактичних заходів.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано 120 медичних карт хворих на COVID-19, які перебували на стаціонарному лікуванні у перепрофільованих в інфекційні відділеннях Київської міської клінічної лікарні № 8 у період з листопада 2020 р. до квітня 2021 р. Найбільша кількість хворих були віком 60–69 років (41,7 %) і > 70 років (25,0 %), найменша — віком < 40 років (1,7 %). Серед пацієнтів переважали жінки (65,0 %).

**Результати.** Виявлено підвищення рівня печінкових трансаміназ у 52 % хворих, загального білірубину (за рахунок непрямого) — у 15 %. Більший вміст трансаміназ, тяжкий перебіг COVID-19 і несприятливий прогноз частіше спостерігали у чоловіків. Виникнення SARS-CoV-2-асоційованого ураження печінки з мінімальним ступенем активності трансаміназ переважно реєстрували у жінок віком ≥ 60 років та чоловіків віком 50–69 років, помірний ступінь активності гепатиту, асоційованого з COVID-19, — у жінок віком 50–69 років і чоловіків працездатного (40–49 років) та літнього (> 70 років) віку, високий ступінь активності трансаміназ на тлі COVID-19 — лише у чоловіків віком 40–59 років із середньотяжким і тяжким перебігом COVID-19. Померли через тяжке ураження легень 19 хворих з тяжким перебігом COVID-19. У них також виявлено порушення функцій печінки. З них 11 мали діагностований стеатоз печінки до COVID-19. Більшість померлих від COVID-19 були віком ≥ 60 років, мали в анамнезі супутні захворювання (цукровий діабет 2 типу, гіпертонічну хворобу, ішемічну хворобу серця, неалкогольну жирову хворобу печінки, цироз печінки та ожиріння 2–3 ступеня).

**Висновки.** Порушення функцій печінки мало місце в 52 % випадків у стаціонарних хворих з COVID-19. У всіх хворих із середнім ступенем тяжкості відзначено позитивну динаміку рівня трансаміназ і білірубину, сприятливий прогноз після стаціонарного лікування COVID-19. Більшість з них не мали попередньо діагностованих захворювань печінки, шість — мали захворювання печінки до COVID-19. Не зафіксовано випадків фатальної печінкової недостатності. Рівень трансаміназ після стаціонарного лікування COVID-19 був нижчим у хворих, які не мали в анамнезі захворювань печінки та приймали гепатопротекторні препарати. Ефективніша дія лікування підтверджена у хворих на COVID-19 при прийомі глютаїону та урсодезоксихолевої кислоти.

**Ключові слова:** COVID-19, печінка, стеатоз, функціональні проби печінки, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, білірубін.

За даними ВООЗ, за період пандемії у світі зафіксовано 175 987 176 підтверджених випадків коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19), а в нашій країні, за даними Центру громадського здоров'я в Україні, — 2 226 037 [1].

Спостерігається тенденція до постійного збільшення кількості випадків порушення функції печінки як серед населення України, так

і серед населення інших країн, зокрема внаслідок поширення COVID-19 [16].

Печінка є основним органом метаболізму і детоксикації в організмі людини та навіть помірне зниження її функцій може змінити профіль безпечності, терапевтичну ефективність лікарських засобів, що метаболізуються в печінці, та спричинити порушення обміну речовин.

Гепатоцелюлярна гіпоксія при хронічних захворюваннях печінки у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, може призвести до підвищеної

експресії рецепторів ангіотензинперетворювальних ферментів другого типу (АПФ-2) і факторів, індукованих гіпоксією. Ці зміни можуть підсилити метаболічні захворювання, наприклад, неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП). У пацієнтів із середньотяжким і тяжким перебігом COVID-19 спостерігається підвищення вмісту запальних біомаркерів, таких як С-реактивний білок, сироватковий феритин, і цитокінів (інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-2, фактор некрозу пухлини  $\alpha$ ) [11]. Зокрема ІЛ-6 може бути ключовим чинником на початку розвитку «цитокінового шторму» (рис. 1), описаного у пацієнтів із COVID-19 [4, 8].

Рівень ІЛ-6 підвищується при НАЖХП. Це може бути маркером або посередником супутніх захворювань, які часто діагностують у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2 [13].

Більший вплив COVID-19 на організм людини спостерігали у чоловіків віком > 60 років, вищим індексом маси тіла (ІМТ), супутньою патологією і НАЖХП. Остання була незалежним чинником ризику прогресування COVID-19 (відношення шансів (ВШ) — 6,4, 95% довірчий інтервал (ДІ) — 1,5–31,2), а також пов'язана з більшою ймовірністю порушення функцій печінки під час госпіталізації і тривалішим періодом виділення вірусу [7].

Деякі автори [17] відзначають ризик розвитку тяжкої форми COVID-19, який збільшується при поєднанні ожиріння і НАЖХП, вказуючи на додаткову роль патогенних механізмів, що беруть участь у виникненні та прогресуванні НАЖХП.

Хоча як гастроінтестинальні, так і печінкові вияви були асоційовані з підвищеною частотою тяжкого перебігу COVID-19, лише пошкодження печінки було незалежним предиктором госпіталізації у відділення реанімації та інтенсивної терапії і смерті [6].

У пацієнтів з COVID-19 спостерігаються порушення функції печінки різного ступеня. Повідомляється про зміну функціональних тестів печінки майже у половини пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2. Раніше існуючі захворювання печінки і літній вік асоціюються з ризиком пошкодження печінки. Ураження печінки, спричинене лікарськими препаратами, є важливим чинником для пацієнтів з COVID-19 [5, 10].

Гепатотоксичні протівірусні препарати потребують ретельного контролю побічних ефектів. SARS-CoV-2 може безпосередньо зв'язуватися з холангіоцитами, що містять АПФ-2, і спричинити пошкодження печінки. Активація імунної системи і цитокіновий шторм можуть призвести до імуноопосередкованого процесу пошкодження печінки. Контроль дисрегуляції цитокінів на

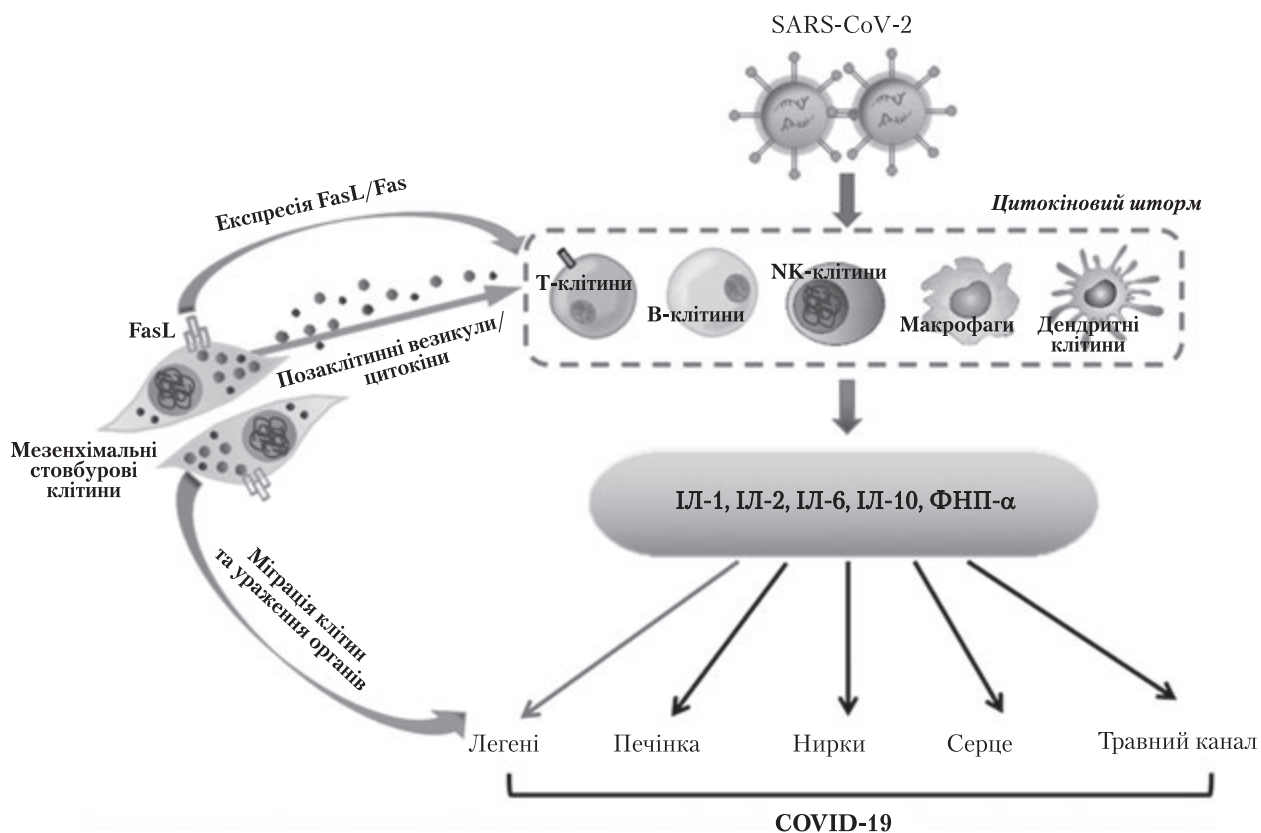


Рис. 1. Цитокіновий шторм при COVID-19 [4]



ранній стадії є корисним для стримування прогресування захворювання [2, 12].

SARS-CoV-2 може спричинити пряме цитопатичне пошкодження печінки.

Патоморфологічне дослідження померлих виявило SARS-CoV-2 у 41 % тканини печінки при максимальному вірусному навантаженні  $1,6 \cdot 10^6$  копій/г тканини. Результати біопсії печінки хворих, інфікованих вірусом SARS-CoV-2, засвідчили наявність гепатоцелюлярного некрозу, клітинної інфільтрації і жирової дегенерації клітин печінки [3, 9, 15].

Автопсійний аналіз тканини печінки пацієнтів з COVID-19 виявив помірний мікроевезикулярний стеатоз і легке запалення в лобулярній та порталній ділянці [2, 7].

Мета дослідження – дослідити характер змін печінкових проб у хворих на COVID-19, частоту їхнього виникнення, клініко-лабораторні вияви і ступінь впливу COVID-19 на функцію печінки для призначення лікувально-профілактичних заходів.

### Матеріали та методи

Проаналізовано 120 медичних карт хворих на COVID-19, які перебували на стаціонарному лікуванні у перепрофільованих в інфекційні відділеннях Київської міської клінічної лікарні № 8 у період з листопада 2020 р. до квітня 2021 р.

Найбільша кількість хворих були віком 60–69 років (41,7 %), найменша – віком < 40 років (1,7 %) (рис. 2).

Серед пацієнтів переважали жінки (65 %).

Розподіл хворих за ступенем тяжкості COVID-19 проведено згідно з протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» (наказ МОЗ України від 2 квітня 2020 року № 762 (в редакції наказу МОЗ України від 6 квітня 2021 року № 638)).

Підтвердженій COVID-19:

1. Захворювання легкого ступеня тяжкості – відсутність утруднення дихання у пацієнтів.

2. Захворювання середнього ступеня тяжкості – хворі належать до груп ризику, вік > 65 років та/або супутні дисфункції органів (легені, серце, печінка тощо), діабет, коронаропатія, хронічна обструктивна хвороба легень, артеріальна гіпертензія.

3. Тяжкий перебіг діагностували у хворих, які мали більше ніж один з таких виявів:

- частота дихання > 30/хв (дорослі);
- насичення киснем крові 93–94 %; співвідношення  $PaO_2/FiO_2 < 300$ ;
- інфільтрати в легенях > 50 % легеневого поля.

### Результати та обговорення

У нашому дослідженні середньотяжкий перебіг COVID-19 мали 95 (80,0 %) хворих (61 жінка та 34 чоловіки) переважно віком 60–69 років (рис. 3). Усі пацієнти виписані у задовільному стані.

Тяжкий перебіг коронавірусної хвороби COVID-19 мали 25 (20,0 %) хворих. Троє жінок виписано з поліпшенням. Померли 13 жінок і 9 чоловіків віком переважно > 60 років (рис. 4).

Дані щодо частоти супутньої патології у хворих на COVID-19 наведено на рис. 5.

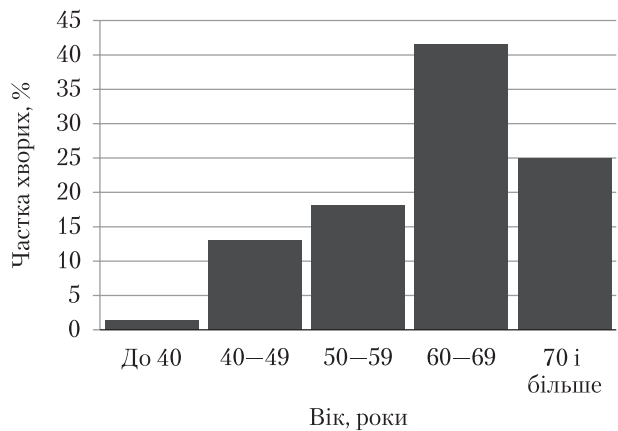


Рис. 2. Розподіл госпіталізованих хворих за віком

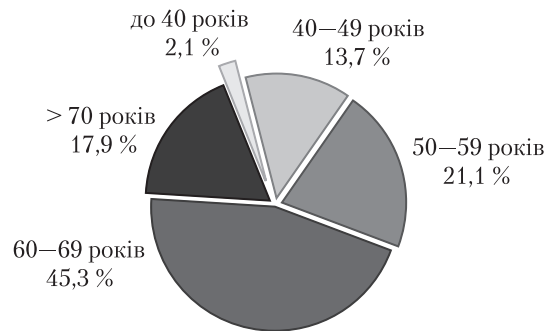


Рис. 3. Розподіл хворих на COVID-19 середнього ступеня тяжкості за віком

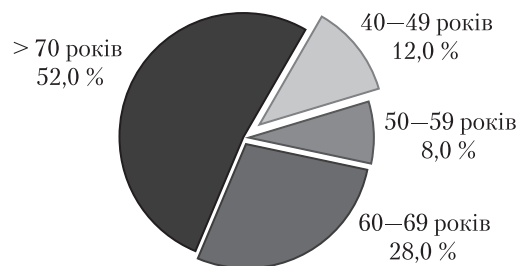


Рис. 4. Розподіл хворих на COVID-19 з тяжким перебігом за віком

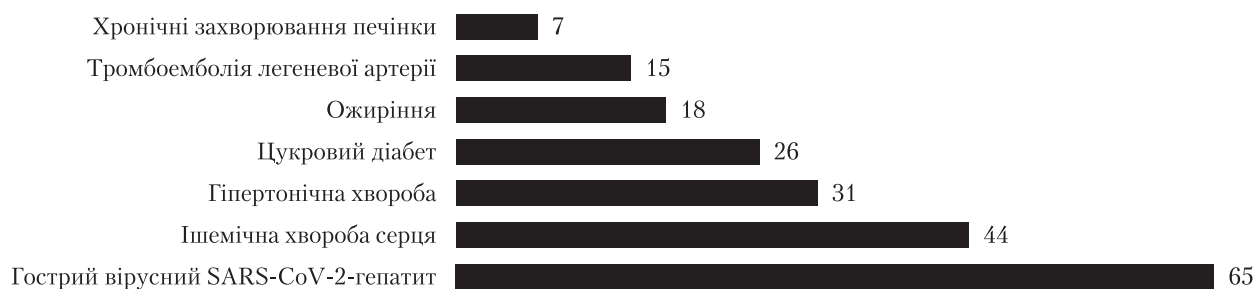


Рис. 5. Розподіл за супутніми захворюваннями хворих на COVID-19

Найчастіше виявляли гострий вірусний SARS-CoV-2-гепатит (54,0%), рідше – ішемічну хворобу серця, гіпертонічну хворобу, цукровий діабет, ожиріння і тромбоемболію легеневої артерії. Сім (5,8%) хворих мали захворювання печінки – цироз печінки, вірусний гепатит С, гострий токсичний гепатит, полікістозну хворобу печінки.

Із 65 хворих на COVID-19 з порушенням функцій печінки одужали та були виписані з лікарні 45 осіб, решта померли. Аналіз супутньої патології підтвердив актуальність уперше виявленого гострого вірусного SARS-CoV-2-гепатиту.

Оскільки наше дослідження не мало на меті морфологічного дослідження печінки, ступінь активності гострого SARS-CoV-2-гепатиту оцінювали за лабораторними показниками, зокрема за рівнем аланінамінотрансферази (АЛТ):

1. Вміст у межах норми – неактивний ступінь.
2. Рівень не перевищує 3 норми – мінімальний ступінь активності.
3. Вміст від 3 до 5 норм – помірний ступінь активності.
4. Рівень перевищує 5 норм – високий ступінь активності.

У 57 (48,0%) хворих показник АЛТ був у межах норми на момент госпіталізації, у 63 (52,0%) – підвищений. Рівень загального білірубіну переважно за рахунок непрямого був підвищеним у 15% хворих.

У жінок частіше спостерігалось підвищення рівня АЛТ і аспартатамінотрансферази (АСТ). Ступінь активності гепатиту, асоційованого з COVID-19, у жінок частіше був мінімальним у працездатному (< 49 років) та літньому віці (> 70 років) та помірним у віці 50–69 років, тоді як у чоловіків вміст АЛТ перевищував у кілька разів показник жінок. Високий ступінь активності трансаміназ не відзначено у жінок у нашому дослідженні.

SARS-CoV-2-індуковане ураження печінки мінімального ступеня активності (за рівнем

АЛТ) переважало у чоловіків віком 50–69 років, помірного ступеня – віком < 40 років, 40–59 та > 70 років.

На відміну від жінок у чоловіків працездатного віку (40–59 років) зареєстрували високий ступінь активності трансаміназ.

Хворих розділили на групи залежно від функціонального стану печінки:

1. Пацієнти, які не мали порушень функцій печінки до захворювання на COVID-19 (104 (86,6%)).
2. Хворі на стеатоз печінки, діагностований до захворювання на COVID-19 (11 (9%)).
3. Пацієнти із печінковими захворюваннями, діагностованими до захворювання на COVID-19 (7 (5,8%)).

Із пацієнтів першої групи 60% мали підвищений рівень АЛТ, 67% – АСТ і 12,5% – загального білірубіну за рахунок непрямого у біохімічному аналізі крові. Більшість хворих (96) мали середній ступінь тяжкості COVID-19. З анамнезу відомо, що пацієнти вели здоровий спосіб життя, не зловживали алкогольними напоями, не курили та не приймали наркотичних засобів.

У другій групі 90% хворих мали підвищений рівень АЛТ і АСТ, 18% – загального білірубіну переважно за рахунок непрямого у біохімічному аналізі крові. Хворі мали тяжкий перебіг COVID-19, він був ускладнений супутньою патологією та високим ІМТ.

У третій групі всі хворі мали підвищений рівень АЛТ і АСТ (3–5 норм та > 5 норм), 42% – загального білірубіну переважно за рахунок непрямого. У 3 хворих діагностовано цироз печінки (токсичної етіології та внаслідок автоімунного гепатиту), у 2 – хронічний токсичний гепатит з виразною активністю, в 1 – вірусний гепатит С, ще в 1 – полікістозну хворобу печінки.

Лікування стаціонарних хворих із середньотяжким і тяжким перебігом COVID-19 проводили згідно з протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» (наказ МОЗ України від 2 квітня

2020 року № 762 (в редакції наказу МОЗ України від 6 квітня 2021 року № 638)):

- 1) оптимальна підтримувальна терапія в лікарняній палаті (або відділенні/палаті інтенсивної терапії);
- 2) киснева підтримка;
- 3) системні кортикостероїди перорально або внутрішньовенно. Можна застосовувати дексаметазон або інші кортикостероїди (гідрокортизон, метилпреднізолон);
- 4) призначення низькомолекулярних гепаринів, якщо це не протипоказано;
- 5) антибактеріальна терапія коінфекції та суперінфекції у пацієнтів з COVID-19.

**Показання:**  
**позалікарняна бактеріальна пневмонія**

*Середньотяжкий перебіг:*

- амоксицилін/клавуланат + макроліди (азитроміцин або кларитроміцин);
- цефалоспорины II—III покоління (цефуроксим, цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) + макроліди (азитроміцин або кларитроміцин);
- у разі алергії на  $\beta$ -лактами — респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин).

*Тяжкий перебіг:*

цефалоспорины III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) + макроліди (азитроміцин або кларитроміцин).

У медичних картах хворих, які ми досліджували, не були призначені гепатотоксичні протівірусні препарати при лікуванні COVID-19.

У 57 хворих із середньотяжким перебігом COVID-19 з першої групи не виявлено змін у печінкових тестах (рівень АЛТ і АСТ був у межах норми). Відзначено підвищення вмісту трансаміназ (< 3,3–5,0 норм) після стаціонарного лікування у 17 хворих з першої групи, які не одержували гепатопротекторних препаратів одночасно з глюкокортикостероїдами, нестероїдними протизапальними препаратами, антибактеріальними препаратами широкого спектра дії (у разі приєднання бактеріальної інфекції) і антикоагулянтними засобами.

У цих хворих по завершенні лікування негоспітальної пневмонії, асоційованої з COVID-19, встановлено діагноз гострого вірусного SARS-CoV-2-гепатиту з мінімальною (36%), помірною (47%) та високою (17%) активністю. Після завершення лікування COVID-19 спостерігали позитивну динаміку основного захворювання, хворі виписані

для продовження лікування амбулаторно з рекомендаціями контролювати рівень трансаміназ, білірубіну та його фракцій у динаміці, продовжити прийом гепатопротекторних препаратів.

Схожа клініко-біохімічна картина спостерігалась у 21 хворого з першої групи із середньотяжким і тяжким перебігом COVID-19, у яких було діагностовано SARS-CoV-2-індуковане ураження печінки з мінімальним ступенем активності. Цим хворим також не було призначено гепатопротекторну терапію на тлі тривалого прийому антибактеріальних препаратів широкого спектра дії, нестероїдних протизапальних препаратів, антикоагулянтів прямої дії та глюкокортикостероїдів.

Під час лікування в стаціонарі виявлено порушення ферментативної функції печінки — рівень АЛТ і АСТ перевищував норму в 3–10 разів.

Після завершення лікування COVID-19 зафіксовано позитивну динаміку клінічного перебігу захворювання, хворі виписані для продовження лікування амбулаторно з рекомендаціями контролювати рівень трансаміназ, білірубіну та його фракцій у динаміці, продовжити прийом гепатопротекторних препаратів.

Гепатопротекторні препарати на тлі лікування основного захворювання (COVID-19) одразу призначено 44 хворим першої групи з підвищеним рівнем АЛТ, АСТ і загального білірубіну при госпіталізації, а також усім пацієнтам з другої та третьої груп (рис. 6).

Завдяки призначенню гепатопротекторних засобів спостерігали позитивну динаміку функціонального стану печінки у хворих з першої групи, які мали гострий коронавірусний гепатит з помірною та виразною активністю, зокрема вміст АЛТ і АСТ зменшився.

У хворих з другої та третьої груп, незважаючи на прийом гепатопротекторних препаратів, рівень трансаміназ не змінився після завершення стаціонарного лікування, що потребувало продовження прийому гепатопротекторів.

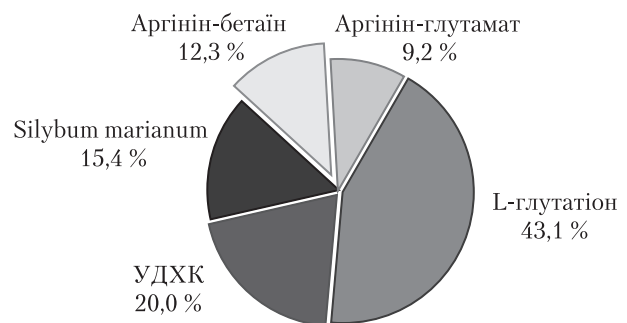


Рис. 6. Частота призначення гепатопротекторних лікарських засобів

Таким чином, виявлено підвищення рівня печінкових трансаміназ у 63 (52%) зі 120 хворих на COVID-19 та підвищення рівня загального білірубіну в основному за рахунок непрямого у 15% хворих.

Більший вміст трансаміназ, тяжкий перебіг COVID-19 і несприятливий прогноз частіше спостерігали у чоловіків. Виникнення SARS-CoV-2-асоційованого ураження печінки з мінімальним ступенем активності трансаміназ переважно реєстрували у жінок віком  $\geq 60$  років та чоловіків віком 50–69 років, помірний ступінь активності гепатиту, асоційованого з COVID-19, — у жінок віком 50–69 років і чоловіків працездатного (40–49 років) та літнього ( $> 70$  років) віку, високий ступінь активності трансаміназ на тлі COVID-19 — лише у чоловіків віком 40–59 років із середньотяжким і тяжким перебігом COVID-19.

Померли через тяжке ураження легень 19 хворих з тяжким перебігом COVID-19. У них також виявлено порушення функцій печінки. З них 11 мали діагностований стеатоз печінки до

COVID-19. Більшість померлих від COVID-19 були віком  $\geq 60$  років, мали в анамнезі супутні захворювання (цукровий діабет другого типу, гіпертонічну хворобу, ішемічну хворобу серця, неалкогольну жирову хворобу печінки, цироз печінки та ожиріння 2–3 ступеня).

## Висновки

У всіх хворих на COVID-19 із середнім ступенем тяжкості спостерігали позитивну динаміку рівня АЛТ, АСТ і білірубіну, хворі мали сприятливий прогноз COVID-19 після стаціонарного лікування. Більшість з них не мали попередньо діагностованих захворювань печінки, шість — мали захворювання печінки до COVID-19. Не зафіксовано випадків фатальної печінкової недостатності. Рівень трансаміназ після стаціонарного лікування COVID-19 був нижчим у хворих, які не мали в анамнезі захворювань печінки та приймали гепатопротекторні препарати. Ефективніша дія лікування підтверджена у хворих на COVID-19 при прийомі глутатіону та урсодезоксихолевої кислоти.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Збір, опрацювання матеріалу, написання статті проведено авторами спільно.*

## Список літератури

1. МОЗ України. Оперативна інформація про поширення та профілактику COVID-19. <https://moz.gov.ua/article/news/operativna-informacija-pro-poshirennja-koronavirusnoi-infekcii-2019-cov19>.
2. Alqahtani S, MSchattenberg J. Liver injury in COVID-19: The current evidence United European // Gastroenterology Journal. — 2020. — Vol. 8 (5). — P. 509–519.
3. Cai Q, Huang D, Yu H. et al. COVID-19: Abnormal liver function tests // J. Hepatol. — 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>.
4. Can A., Coskun H. The rationale of using mesenchymal stem cells in patients with COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: What to expect // Stem Cells Transl. Med. — 2020. — Vol. 9. — P. 1287–1302.
5. Corticosteroids for COVID-19. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>.
6. Hajifathalian K, Krisko T, Mehta A. et al. Gastrointestinal and hepatic manifestations of 2019 Novel Coronavirus Disease in a large cohort of infected patients from New York: Clinical implications // Gastroenterology. — 2020. — Vol. 159 (3). — P. 1137–1140. Published online 2020 May 8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.010.
7. Ji D., Qin E., Xu J. et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study // J. Hepatol. — 2020. — Vol. 73 (2). — P. 451–453. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044.
8. Kox M., Waalders N.J.B., Kooistra E.J., Gerretsen J., Pickkers P. Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions // JAMA. — 2020. — Vol. 324. — P. 1565–1567.
9. Lax S.F., Skok K., Zechner P. et al. Pulmonary arterial thrombosis in covid-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series // Ann. Intern. Med. — 2020. — P. M20–2566. <https://doi.org/10.7326/M20-2566>.
10. Liver Tox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Liver Tox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012).
11. Monneret G., Benlyamani I., Gossez M. et al. COVID-19: What type of cytokine storm are we dealing with? // J. Med. Virol. — 2021. — Vol. 93. — P. 197–198.
12. Nardo A.D., Schneeweiss-Gleixner M., Bakail M., Dixon E.D., Lax S.F., Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19 // Liver Int. — 2021. — Vol. 41. — P. 20–32. doi: 10.1111/liv.14730.
13. Portincasa P., Krawczyk M., Smyk W., Lammert F., DiCiaula A. COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics // Eur. J. Clin. Invest. — 2020. — Vol. 50. — e13338. <https://doi.org/10.1111/eci.13338>.
14. Sonzogni A., Previtali G., Seghezzi M. et al. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations // Liver Int. — 2020. — Vol. 40. — P. 2110–2116. doi: 10.1111/liv.14601.
15. Wang Y., Liu S., Liu H. et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19 // J. Hepatol. — 2020. — Vol. 73 (2). — P. 807–816. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.002.
16. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/table>.
17. Zheng K.L., Gao F., Wang X.B. et al. Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease // Metabolism. — 2020. — P. 154244. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154244.

E. H. Yasnytska <sup>1</sup>, V. V. Kharchenko <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinical Hospital № 8, Kyiv

<sup>2</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

## Features of liver injury related to COVID-19

**Objective** — to study the character of liver function tests' changes in patients with COVID — 19, assess the rate of their onset, their clinical and laboratory manifestations and degree of COVID-19 effects on the liver function with the purpose to implement treatment and preventive measures.

**Materials and methods.** The study included 120 medical records of inpatients with COVID-19, hospitalized in the departments of Clinical Hospital № 8, reprofiled to the infectious wards in the period between November 2020 and April 2021. The most patients were aged 60–69 years (41.7%) and older than 70 years (25.0%), the minor portion was younger than 40 years (1.7%); women prevailed (65.0%).

**Results.** The increased hepatic transaminases levels were revealed in 52% of patients, and total bilirubin (especially indirect) was raised in 15%. Higher transaminases levels, severe course of coronaviral disease and unfavorable prognosis were more common in male patients. Frequency of SARS-CoV-2 — associated liver injury with minimal grade of activity of liver transaminases prevailed in women older than 60 years and men aged 50 to 69 years. COVID-19-associated hepatitis with moderate activity was observed in women aged 50–69 years and men of working age (40–49 years) and elderly (> 70 years) patients, high degree of transaminases' activity against COVID-19 background was registered only in men aged 40–59 years with moderate to severe COVID-19 course. Lethal outcomes due to severe pulmonary injury were registered in 19 patients with severe COVID-19 course; they also had liver dysfunction. From them, 11 had diagnosed liver steatosis before COVID-19. The most part of deceased due to COVID-19 were older than 60 years and had a history of comorbidities (type 2 diabetes mellitus, hypertension, coronary heart disease, non-alcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis and 2–3 grade obesity).

**Conclusions.** Hepatic impairment occurred in 52% of inpatients with COVID-19. All patients with moderate course of coronaviral disease demonstrated positive dynamics of transaminases and bilirubin levels and favorable prognosis after hospitalization due to COVID-19. Most of them hadn't had liver injuries before coronaviral disease and six patients had been diagnosed with liver diseases before COVID-19. No cases of fatal liver failure were registered. After in-hospital treatment, the transaminases levels were lower in patients, who hadn't had history of liver diseases before COVID-19 and received hepatoprotective drugs. Treatment with glutathione and ursodeoxycholic acid was confirmed as the most effective therapy in patients with coronaviral disease.

**Keywords:** COVID-19, liver, hepatic steatosis, liver function tests, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, bilirubin.

---

### Контактна інформація

Ясницька Еліна Георгіївна, лікар-терапевт

E-mail: [planetaellich@gmail.com](mailto:planetaellich@gmail.com)

Стаття надійшла до редакції 10 грудня 2021 р.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Ясницька Е.Г., Харченко В.В. Особливості ураження печінки при COVID-19 // Сучасна гастроентерологія. — 2022. — № 1–2. — С. 5–11. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-1-5>.

Yasnytska EH, Kharchenko VV. Features of liver injury related to COVID-19 [in Ukrainian]. Modern Gastroenterology. 2022;1-2:5-11. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-1-5>.





Г. Д. Фадеєнко, О. Є. Гріднев, К. Ю. Дубров

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

## Ефективність трансплантації фекальної мікробіоти у пацієнтів із постінфекційною формою синдрому подразненого кишечника з діареєю

**Мета** — оцінити ефективність потенціювання ремісії та безпечність трансплантації фекальної мікробіоти (ТФМ) у пацієнтів із постінфекційним синдромом подразненого кишечника (СПК) з переважанням діареї, в яких стандартна терапія виявилася неефективною.

**Матеріали та методи.** У дослідження залучено 16 пацієнтів із постінфекційним синдромом подразненого кишечника (ПІ-СПК) середньотяжкого або тяжкого перебігу з діареєю, які не відповідали на стандартну терапію і не мали значущої супутньої патології. Діагноз СПК установлювали згідно з Римськими критеріями IV. Оцінку тяжкості перебігу СПК проводили за допомогою опитувальника Irritable bowel syndrome — Severity Scoring System (IBS-SSS), а частоти дефекацій та консистенції випорожнення — за Бристольською шкалою. Відбір донорів, підготовку до ТФМ і саму процедуру виконували згідно з рекомендаціями Європейського консенсусу щодо ТФМ (2017). Процедуру проводили одноразово за допомогою колоноскопа у праві відділи товстого кишечника (180 мл розчину, приготовленого з 50 г донорських фекалій). Загальний період спостереження становив 6 міс після ТФМ. Оцінку ефективності проводили за зменшенням балів за опитувальником IBS-SSS. Зниження на  $\geq 50$  балів вважали значним поліпшенням. Під час спостереження пацієнт не отримував жодних додаткових препаратів і процедур.

**Результати.** Отримані результати свідчили про позитивний вплив ТФМ на клінічні вияви резистентного до стандартної терапії ПІ-СПК. Через 1 міс після трансплантації у 75 % пацієнтів виразність симптомів зменшилася на  $\geq 75$  балів за IBS-SSS. У 3 із них мала місце ремісія. Процедура ТФМ сприяла значному зниженню порівняно з вихідними показниками виразності болю в животі (на 37 балів) та її тривалості (на 31 бал), здуття живота (на 41 бал), незадоволеності дефекацією (на 40 балів) на тлі практично дворазового зменшення частоти дефекацій (з 3,68 до 1,81 на добу) та поліпшення консистенції випорожнення за Бристольською шкалою (з 6,81 до 5,21 бала). Зазначені показники зберігалися без значних змін до кінця 3-го місяця після ТФМ і статистично значущо не відрізнялися від таких через 1 міс: 75 % пацієнтів відзначали адекватне полегшення болю в животі, задоволеність дефекацією, зменшення здуття живота та зниження впливу ПІ-СПК на якість життя. Однак до кінця 6-го місяця симптоми ПІ-СПК почали наростати: загальний бал за IBS-SSS збільшився до 169, також зросли такі показники, як інтенсивність абдомінального болю та його тривалість, тяжкість здуття живота, незадоволеність дефекацією, кількість дефекацій на добу, а отже, вплив ПІ-СПК на якість життя пацієнтів. Незважаючи на зростання показників тяжкості ПІ-СПК до кінця 6-го місяця після ТФМ, вони були значно нижчі, ніж до початку лікування: 62,5 % пацієнтів повідомляли про адекватне полегшення болю в животі та задоволеність дефекацією, зменшення діареї та здуття живота. У жодного пацієнта не зареєстровано серйозних небажаних явищ. Лише у 31,25 % учасників дослідження у перші години після процедури зафіксували незначні небажані явища (абдомінальний дискомфорт, метеоризм та бурчання у животі), які самостійно зникли протягом доби.

**Висновки.** Колоноскопична ТФМ є ефективною та безпечною процедурою у пацієнтів із ПІ-СПК, які не відповідали на стандартну терапію.

**Ключові слова:** синдром подразненого кишечника, трансплантація фекальної мікробіоти, постінфекційний синдром подразненого кишечника.



Синдром подразненого кишечника (СПК) належить до найпоширеніших захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [24]. Незважаючи на те, що СПК має різноманітну клінічну картину, згідно з Римським консенсусом IV виділяють такі форми СПК залежно від виду порушення кишкового транзиту: з переважанням діареї, запору, змішаний і неklasифікований [7]. Наявність СПК значно погіршує якість життя пацієнтів та знижує їхню соціальну активність [19]. З огляду на хронічний характер перебігу такі пацієнти зумовлюють збільшення економічних витрат системи охорони здоров'я багатьох країн [17]. Згідно із сучасними уявленнями СПК — це захворювання, на яке впливають генетичні чинники та чинники довкілля. Змінена дієта, нерациональна антибіотикотерапія, перенесена кишкова інфекція внаслідок розвитку дисбіозу кишкової мікробіоти і дисфункції кишкового бар'єра спричиняють активацію імунітету слизової оболонки та запалення низького ступеня активності. Ці шляхи поряд із психологічними чинниками впливають на вісь мозок-кишечник-мікробіом, яка опосередковується аберантними нейроендокринними чинниками і сигнальними лігандами (коротколанцюговими жирними кислотами,  $\gamma$ -аміномасляною кислотою, Toll-подібними рецепторами, GLP-1), та призводять до розвитку вісцеральної гіперчутливості [27]. З огляду на важливість ролі мікробіоти кишечника в патогенезі СПК виділяють його особливу форму — постінфекційну (ПІ-СПК), що виникає після перенесеного ентероколіту [3]. Про існування такої форми свідчать результати досліджень. Показано, що симптоми, які вперше виникли після гострого гастроентериту, можуть зберігатися, незважаючи на елімінацію етіологічного інфекційного патогену [16, 25]. Такі бактерії, як *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni* та *Salmonella* spp., а також віруси (цитомегаловірус тощо) і паразити (бластоцисти, лямблії тощо) часто ідентифікували при ПІ-СПК [16]. Вартий уваги факт, що клінічні особливості та профілі кишкової мікробіоти при ПІ-СПК аналогічні таким при СПК з діареєю [9, 14]. Крім того, деякі автори вказують на зв'язок між формою випорожнення (за Бристольською шкалою), болем у животі, що передують дефекації, іншими симптомами і специфічними бактеріями та їхніми метаболітами [22]. За даними останніх досліджень, для виявлення нових ланок молекулярних механізмів патогенезу СПК великий потенціал має вивчення кишкової мікробіоти. Отримані результати сприятимуть розробці методик впливу на мікробіоту та оптимізації методів патогенетичної терапії [10]. Активізації розробок у цьому

аспекті сприяло впровадження мікробіологічних технологій, які ґрунтуються на метагеноміці, метаболоміці тощо [28]. Сучасні стратегії терапії СПК є переважно симптоморієнтованими і часто мають обмежену ефективність [8, 23]. З урахуванням зазначеного вище пошук нових ефективних лікувальних стратегій СПК є актуальним, хоч і непростим завданням.

Однією зі стратегій, яку активно розвивають останнім часом, є вплив на кишкову мікробіоту за допомогою антибіотиків, пребіотиків, пробіотиків, синбіотиків, а також FODMAP-дієти [5, 21]. Особливе місце серед методів впливу на кишкову мікробіоту посідає трансплантація фекальної мікробіоти (ТФМ). Вважають, що ця процедура має значний потенціал для усунення дисбіозу та потенціювання тривалої ремісії СПК [15, 26].

Мета роботи — оцінити ефективність потенціювання ремісії та безпечність трансплантації фекальної мікробіоти у пацієнтів з постінфекційним синдромом подразненого кишечника з переважанням діареї, в яких стандартна терапія виявилася неефективною.

### Матеріали та методи

У дослідження було залучено пацієнтів із ПІ-СПК середньотяжкого або тяжкого перебігу з діареєю, які не відповіли на стандартну терапію (антибіотики, пробіотики тощо). Діагноз СПК установлювали згідно з критеріями Римського консенсусу IV [7].

Критерії вилучення: вік до 18 років і понад 65 років, цукровий діабет, ожиріння, артеріальна гіпертонія, ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, онкологічна патологія, системні ураження сполучної тканини, прийом антибіотиків протягом попередніх 6 тиж, прийом пробіотиків протягом попередніх 6 тиж, психічні розлади, зловживання алкоголем ( $> 40$  г/добу для чоловіків та  $> 20$  г/добу для жінок), вживання наркотиків, автоімунні захворювання, наявність в анамнезі алергійних реакцій, гостра або хронічна вірусна та бактеріальна інфекція протягом попередніх 6 міс, вагітність, грудне вигодовування, участь в іншому дослідженні протягом попередніх 12 тиж або прийом експериментального препарату, відмова хворого від участі у дослідженні.

У 2018—2019 рр. у Національному інституті терапії імені Л. Т. Малої НАМН України обстежено 16 пацієнтів із ПІ-СПК з діареєю (дослідження було перервано в зв'язку з пандемією COVID-19). Чоловіків було 6, жінок — 10. Середній вік пацієнтів —  $(42,0 \pm 5,4)$  року. Тривалість періоду від початку симптомів СПК у середньому становила 24 міс.

Тяжкість перебігу СПК оцінювали за допомогою опитувальника Irritable bowel syndrome — Severity Scoring System (IBS-SSS). За наявності 175–300 балів перебіг вважали середнього ступеня тяжкості,  $\geq 300$  балів — як тяжкий. Також проводили оцінку частоти дефекацій на добу та консистенції випорожнення за Бристольською шкалою. В обстежених пацієнтів не було жодної значущої супутньої патології. Усі пацієнти дали добровільну згоду на участь у дослідженні.

Донорів відбирали згідно з рекомендаціями Європейського консенсусу щодо ТФМ (2017) [4]. У день здачі фекального матеріалу не було виявлено ознак і симптомів загального нездоров'я та/або симптомів з боку ШКТ, які нещодавно з'явилися (підвищена температура, лімаденопатія, діарея, блювання, абдомінальний біль, жовтяниця тощо). Донор підтвердив, що не був з моменту скринінгу в тропічних регіонах і не мав контакту з людською кров'ю (уколи, рани, пірсинг, татування) або сексуальну поведінку високого ризику, не приймав антибіотики та інші препарати, які можуть негативно вплинути на стан мікробіоти кишечника, серед членів його сім'ї протягом попередніх 4 тиж не було випадків діареї. В результаті відбору донорами стали 2 чоловіки та 1 жінка віком 24–45 років з індексом маси тіла 18–25 кг/м<sup>2</sup>. Якщо планувалося заморожування фекального матеріалу, то фекалії донора розводили в 150 мл фізіологічного розчину і додавали гліцерин у кінцевій концентрації 10%, поміщали в стерильний контейнер, заморожували та зберігали за температури  $-80^{\circ}\text{C}$ . Підготовку до ТФМ і саму процедуру проводили відповідно до рекомендацій Європейського консенсусу щодо ТФМ (2017). Напередодні та в день процедури пацієнт отримував стандартну підготовку до колоноскопії — перорально 2 л макроголу («Форганс®»). Якщо для трансплантації використовували заморожені фекалії, то в день інфузії фекального матеріалу суспензію калових мас розморожували на теплій ( $37^{\circ}\text{C}$ ) водянній бані та настоювали впродовж 6 год після відтавання, потім додавали фізіологічний розчин до об'єму 150 мл. Якщо використовували свіжозібрані фекалії, то їхнє зберігання та обробку проводили за кімнатної температури ( $20-30^{\circ}\text{C}$ ) не пізніше ніж через 6 год після дефекації.

Процедуру ТФМ проводили одноразово за допомогою колоноскопа у праві відділи товстого кишечника: крізь робочий канал колоноскопа вводили 180 мл розчину, приготовленого з 50 г донорських фекалій. Після закінчення ТФМ пацієнт залишався під наглядом у клініці Інституту принаймні 2 год. Окрім опитування щодо

наявності небажаних явищ йому кожні 30 хв вимірювали пульс і артеріальний тиск.

Загальний період спостереження становив 6 міс. Огляди та заповнення опитувальника IBS-SSS проводили через 1 тиждень, 1, 3 та 6 міс після ТФМ. Ефективність оцінювали за зменшенням кількості балів за опитувальником IBS-SSS. Зниження на  $\geq 50$  балів вважали значним поліпшенням. У період спостереження пацієнт не приймав жодних додаткових препаратів і процедур.

Облік несприятливих подій проводили під час процедури ТФМ, безпосередньо після її завершення і впродовж періоду спостереження. Протягом першого тижня після ТФМ пацієнт мав щодня фіксувати їхню появу з використанням письмової форми. Також несприятливі події враховували під час кожного щомісячного візиту до лікаря.

Отримані дані обробляли методами непараметричної статистики, оскільки характер розподілу кількісних ознак, оцінених з використанням критеріїв Колмогорова—Смирнова, Ліліфорса та Шапіро—Уїлка, відрізнявся від нормального характеру розподілу. Для характеристики кількісних змінних (безперервних чи інтервальних) визначали медіану (Me) і значення нижнього (Lower quartile (QL)) та верхнього (Upper quartile (UQ)) кватилів. Вірогідність відмінностей кількісних показників у двох пов'язаних групах визначали за допомогою W-критерію знакових рангів Вілкоксона (Wilcoxon signed-rank test). Вивчення лінійних асоціацій показників проведено із використанням лінійної регресії з розрахунком коефіцієнта  $\beta$ , його 95% довірчого інтервалу та відповідних значень достовірності (p). У регресійному аналізі використовували методи одночасного входу (Enter) та покрокового (Stepwise) вилучення (Backward) змінних з математичної моделі для отримання найвірогідніших незалежних предикторів. Як порогову величину рівня значущості прийнято 0,05 ( $p = 0,05$ ). Базу даних створено за допомогою пакета програм Microsoft Excel 2013 (trial version). Статистичні розрахунки виконано за допомогою пакета програм IBM SPSS 25.0 (trial version) для Windows.

### Результати та обговорення

На трансплантацію 50 г донорських фекалій відповіли 12 (75,0%) із 16 пацієнтів. Через 1 місяць після ТФМ у них виразність симптомів ПІ-СПК знизилася більше ніж на 75 балів за IBS-SSS, у 3 з них настала ремісія ПІ-СПК (повністю знято клінічні вияви хвороби). Однак виразний позитивний клінічний ефект ТФМ тривав лише близько 3 міс, потім спостерігали тенденцію повернення симптомів до вихідного рівня (рис. 1).

При детальному аналізі динаміки симптомів ПІ-СПК виявлено, що до кінця першого місяця після процедури трансплантації загальний бал за IBS-SSS знизився у середньому на 188 порівняно з вихідними показниками, зокрема виразність болю в животі — на 37 балів, її тривалість — на 31 бал, виразність здуття живота — на 41 бал, незадоволеність дефекацією — на 40 балів, вплив ПІ-СПК на якість життя пацієнта — на 41 бал. Відзначено суттєве зменшення виявів діареї: у середньому кількість дефекацій знизилася з 3,68 до 1,81 на добу. Оцінка динаміка зміни випорожнення за Бристольською шкалою (з 6,81 до 5,21 бала) свідчила про поліпшення його консистенції (рис. 2).

При порівнянні показників IBS-SSS через 1 і 3 міс після ТФМ установлено, що загальний бал збільшився всього на 5 балів, виразність болю в животі зменшилася на 2 бали, а її тривалість залишилася без змін, тяжкість здуття живота і незадоволеність дефекацією зросли на 2 бали, відповідно вплив ПІ-СПК на якість життя пацієнтів посилювався на 3 бали (див. рис. 2). Дещо

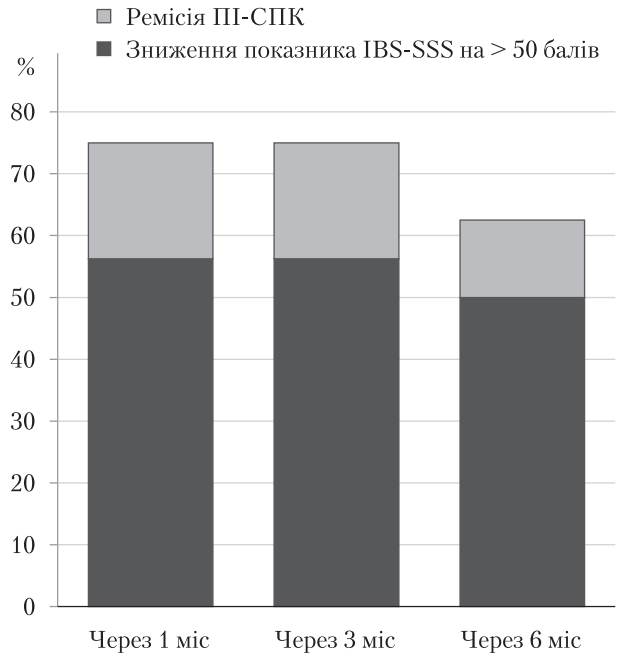


Рис. 1. Ефективність трансплантації фекальної мікробіоти у пацієнтів з ПІ-СПК

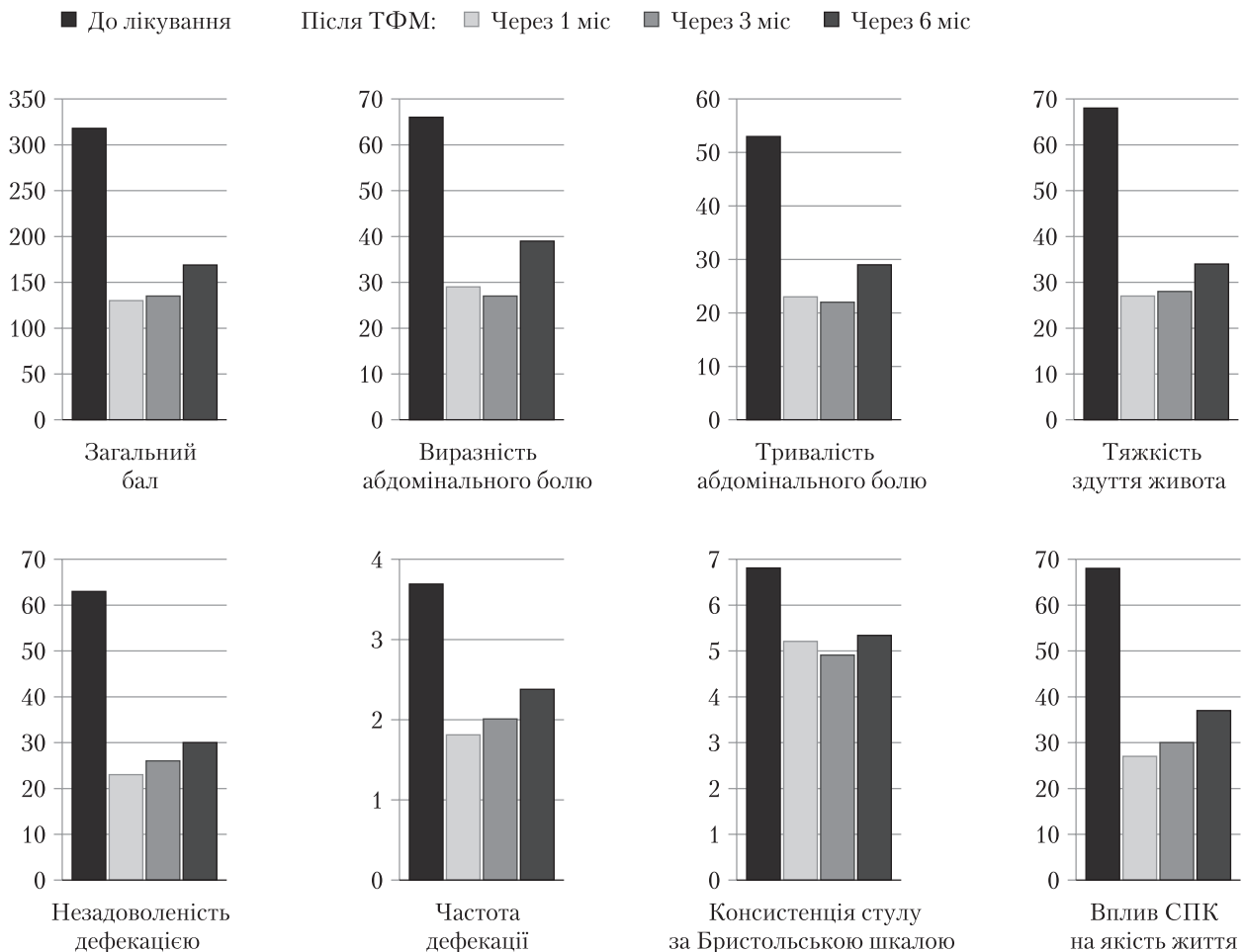


Рис. 2. Динаміка показників за опитувальником IBS-SSS у пацієнтів з ПІ-СПК після ТФМ

збільшилася кількість дефекації до 2,1 разу на добу, тоді як оцінка консистенції випорожнень за Бристольською шкалою становила 4,91 бала, що вказує на нормалізацію консистенції випорожнень (див. рис. 2). Отже, до кінця 3-го місяця не було значних змін порівняно з 1-м місяцем після ТФМ: 75 % пацієнтів повідомили про адекватне полегшення болю в животі, задоволеність дефекацією, зменшення здуття живота та зниження впливу на якість життя ПІ-СПК. У 3 із них зберігалася ремісія ПІ-СПК.

Однак до кінця 6-го місяця симптоми ПІ-СПК почали наростати: загальний бал за IBS-SSS підвищився до 169, виразність болю в животі та її тривалість — до 39 і 29 балів відповідно, тяжкість здуття живота — до 34 балів, незадоволеність дефекацією та вплив ПІ-СПК на якість життя пацієнта — до 37 балів. Також збільшилася кількість дефекацій до 2,38 разу на добу, оцінка консистенції випорожнень за Бристольською шкалою підвищилася до 5,34 бала (див. рис. 2). До кінця 6-го місяця після ТФМ кількість пацієнтів з клінічно значущим поліпшенням (зниження загального бала за IBS-SSS на  $\geq 50$  балів) ПІ-СПК зменшилася до 10: 62,5 % осіб повідомили про адекватне полегшення болю в животі та задоволеність дефекацією, зменшенням діареї та здуття живота, зниження впливу ПІ-СПК на якість життя. Лише у 2 з них зберігалася ремісія ПІ-СПК.

Через 6 міс від ТФМ порівняно з результатами через 1 та 3 міс загальний бал за IBS-SSS підвищився на 39,0 і 34,5 бала відповідно, виразність болю в животі — на 10 та 8 балів, її тривалість — на 6 балів, тяжкість здуття живота — на 7 і 5 балів, незадоволеність дефекацією — на 6 та 4 бали, вплив ПІ-СПК на якість життя пацієнтів — на 10 і 7 балів. Дещо збільшилася кількість дефекацій

на добу та оцінка консистенції випорожнень за Бристольською шкалою (див. рис. 2).

Незважаючи на зростання показників тяжкості ПІ-СПК до кінця 6-го місяця після ТФМ, вони були значно нижчими, ніж до початку лікування. Так, загальний бал за IBS-SSS був нижчим за вихідні показники на 149, виразність болю в животі та її тривалість — на 27 і 24 бали відповідно, тяжкість здуття живота — на 34 бали, незадоволеність дефекацією — на 33 бали, вплив ПІ-СПК на якість життя пацієнтів — на 31 бал. Також нижчою була кількість дефекацій на добу (на 1,31) і фізіологічнішою консистенція випорожнення за Бристольською шкалою (більшою на 1,47 бала).

Дані щодо динаміки показників опитувальника IBS-SSS наведено в табл. 1.

Серйозних небажаних явищ не зареєстровано.

У 5 (31,25 %) учасників дослідження відзначено абдомінальний дискомфорт, метеоризм і бурчання в животі (табл. 2) у перші години після ТФМ, які зникли протягом першої доби після процедури.

Не всі автори відзначають ефективність ТФМ у пацієнтів із СПК. Так, у рандомізованому клінічному дослідженні із застосуванням колоноскопічної ТФМ у 49 пацієнтів із СПК жоден з них не досяг стійкого як мінімум на 50 пунктів зниження оцінки тяжкості симптомів СПК. Лише через 12 тиж після ТФМ зареєстровано скороминуще зниження середнього бала тяжкості симптомів СПК порівняно з вихідним рівнем ( $p = 0,01$ ). Схожі результати отримані іншою дослідницькою групою у подвійному сліпому рандомізованому плацебоконтрольованому перекресному дослідженні. У пацієнтів із СПК з діареєю з  $> 175$  балами за IBS-SSS результати проміжного аналізу засвідчили неефективність

Таблиця 1. Оцінка за опитувальником IBS-SSS у динаміці лікування пацієнтів із постінфекційним синдромом подразненого кишечника з переважанням діареї (n = 16), ME [LQ; UQ]

| Показник                  | До лікування       | Через 1 міс         | Через 3 міс          | Через 6 міс             |
|---------------------------|--------------------|---------------------|----------------------|-------------------------|
| Загальний бал             | 326 [296,5; 332,0] | 97,5 [83,3; 240,5]* | 110,5 [84,0; 249,0]* | 151,5 [120,0; 292,8]**& |
| Абдомінальний біль        | 67,0 [61,3; 68,8]  | 22,5 [15,8; 53,5]** | 21,5 [12,8; 52,3]*   | 36,5 [29,3; 60,0]**&&   |
| Частота болю              | 53,5 [50,3; 55,8]  | 18,0 [12,0; 42,5]*  | 16,5 [11,0; 39,3]*   | 22,0 [19,0; 51,3]**&    |
| Тяжкість здуття           | 69,0 [64,3; 72,0]  | 21,0 [15,5; 49,8]*  | 25,0 [18,3; 48,3]*   | 31,0 [22,0; 54,3]**&&   |
| Задоволення дефекацією    | 63,0 [57,5; 71,5]  | 16,5 [10,5; 43,5]*  | 21,0 [15,0; 44,8]**& | 23,5 [12,3; 54,0]*      |
| Якість життя              | 68,0 [61,5; 73,0]  | 23,0 [13,8; 43,5]*  | 25,5 [17,8; 47,3]*   | 33,5 [29,3; 53,8]**&&   |
| Частота дефекацій на добу | 4,0 [3,0; 4,0]     | 1,0 [1,0; 2,8]*     | 2,0 [1,0; 2,8]**&    | 2,0 [2,0; 3,0]**        |

Примітка. Різниця щодо значення показника до лікування статистично значуща: \* $p < 0,001$ ; \*\* $p < 0,01$ .

Різниця щодо значення показника через 1 міс статистично значуща: \*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,05$ .

Різниця щодо значення показника через 3 міс статистично значуща: &  $p < 0,01$ ; &&  $p < 0,05$ .



Таблиця 2. Небажані явища у пацієнтів із постінфекційним синдромом подразненого кишечника з переважанням діареї після трансплантації фекальної мікробіоти

| Симптом                     | 1-ша доба | 2-га–7-ма доба | Через 1 міс | Через 3 міс | Через 6 міс |
|-----------------------------|-----------|----------------|-------------|-------------|-------------|
| Абдомінальний дискомфорт    | 2 (12,5%) | 0              | 0           | 0           | 0           |
| Біль у животі               | 0         | 0              | 0           | 0           | 0           |
| Метеоризм                   | 1 (6,25%) | 0              | 0           | 0           | 0           |
| Бурчання в животі           | 2 (12,5%) | 0              | 0           | 0           | 0           |
| Діарея                      | 0         | 0              | 0           | 0           | 0           |
| Запор                       | 0         | 0              | 0           | 0           | 0           |
| Підвищення температури тіла | 0         | 0              | 0           | 0           | 0           |

ТФМ через відсутність полегшення симптомів протягом 12 тиж [1, 2].

Однак більшість авторів відзначає позитивний ефект ТФМ у пацієнтів із СПК. Так, D. Pinn та співавт. повідомили, що ТФМ сприяла досягненню ремісії у 70,0% пацієнтів із СПК усіх типів, рефрактерних до стандартного лікування, зокрема поліпшенню таких симптомів, як біль у животі (у 72%), диспепсія (у 67%), здуття живота (у 50%), а також якості життя (у 42%) [20]. T. Mazzaui та співавт. також повідомили про ефективність ТФМ при лікуванні пацієнтів із СПК з діареєю [18]. Оцінка тяжкості СПК ( $p = 0,0002$ ) (зокрема біль у животі ( $p = 0,005$ ), діареї ( $p = 0,0002$ ), нудоти ( $p = 0,004$ )) та випорожнення за Бристольською шкалою ( $p = 0,02$ ) статистично значущо знижувалася через 3 тиж після ТФМ. Ще одне рандомізоване контрольоване дослідження показало, що через 3 міс після колоноскопичної ТФМ виразність симптомів СПК знизилася більше ніж на 75 балів (за IBS-SSS) у 65% пацієнтів з активним лікуванням та лише у 43% осіб, які отримували плацебо ( $p = 0,049$ ), але через 12 міс ці відмінності втратили значущість (56 та 36% відповідно) [11]. T. Holvoet і співавт. виявили за результатами проспективного пілотного дослідження ефективності колоноскопичної ТФМ у пацієнтів з рефрактерними симптомами СПК, що на 4-му і 12-му тижні у 67 та 75% пацієнтів відповідно зменшилися загальні симптоми СПК [12]. Через 12 міс 78% осіб повідомили про значне полегшення симптомів. A. Cruz та співавт. також показали, що при застосуванні колоноскопичної ТФМ у пацієнтів із СПК (5 із СПК з діареєю і 4 із СПК із запором) 66% осіб повідомили про зменшення болю в животі на 50%, а 16% учасників — про зниження на 50% здуття живота [6]. Однак позитивний клінічний ефект ТФМ тривав лише 8 тиж, після чого спостерігали поступове відновлення симптомів. J. Hong та співавт. виявили, що у 80% пацієнтів з помірним СПК, які не реагували на традиційне лікування, клінічно значущо

поліпшилися тяжкість СПК через 1 міс після ТФМ порівняно з вихідним рівнем ( $p = 0,027$ ), а через 3 міс відзначено тенденцію до вихідного рівня симптомів [13].

Ми також отримали результати, що свідчать про позитивний вплив ТФМ на клінічні вияви резистентного до стандартної терапії ІІ-СПК. Після трансплантації у 75% пацієнтів через 1 міс виразність симптомів ІІ-СПК знизилася більше ніж на 75 балів за IBS-SSS, у 3 із них мала місце ремісія ІІ-СПК. Процедура ТФМ сприяла значному зменшенню порівняно з вихідними показниками виразності болю в животі (на 37 балів) та її тривалості (на 31 бал), здуття живота (на 41 бал), незадоволеності дефекацією (на 40 балів) на тлі практично дворазового зниження частоти дефекацій (з 3,68 до 1,81 на добу) та поліпшення консистенції випорожнення за Бристольською шкалою (з 6,81 до 5,21 бала). Вплив ІІ-СПК на якість життя пацієнта знизився на 41 бал. Зазначені показники зберігалися без значних змін до кінця 3-го місяця після ТФМ і статистично значущо не відрізнялися від таких через 1 міс: 75% пацієнтів відзначали адекватне полегшення болю в животі, задоволеність дефекацією, зменшення здуття живота та зниження впливу ІІ-СПК на якість життя. Однак до кінця 6-го місяця симптоми ІІ-СПК почали наростати: загальний бал за IBS-SSS збільшився до 169, також зросли такі показники, як інтенсивність абдомінального болю та її тривалість, тяжкість здуття живота, незадоволеність дефекацією, кількість дефекацій на добу, а отже, вплив ІІ-СПК на якість життя пацієнтів. Незважаючи на зростання показників тяжкості ІІ-СПК до кінця 6-го місяця після ТФМ, вони були значно нижчі, ніж до початку лікування: 62,5% пацієнтів повідомляли про адекватне полегшення болю в животі та задоволеність дефекацією, зменшення діареї та здуття живота. У жодного пацієнта не зареєстровано серйозних небажаних явищ. Лише у 31,25% учасників дослідження у перші години після процедури

зафіксували незначні небажані явища (абдомінальний дискомфорт, метеоризм та бурчання у животі), які самостійно зникли протягом доби.

Наше дослідження мало певні обмеження через невелику кількість хворих, зумовлену пандемією COVID-19. Ми сподіваємось, що в майбутньому зможемо провести дослідження у більшій виборці.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — Г. Ф.; збір та опрацювання матеріалу — К. Д.; написання тексту — О. Г.*

## Список літератури

1. Aroniadis O. C., Brandt L. J., Oneto C. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fecal microbiota transplantation capsules (FMTc) for the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) // *Gastroenterology*. — 2018. — 154. — P. S154–55.
2. Aroniadis O. C., Brandt L. J., Oneto C. et al. Faecal microbiota transplantation for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial, *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. — 2019. — Vol. 4, N 9. — P. 675–685.
3. Barbara G., Grover M., Bercik P. et al. Rome Foundation Working Team Report on post-infection irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. — 2019. — Vol. 156. — P. 46–58. e7. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.011.
4. Cammarota G., Ianiro G., Tilg H. et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice // *Gut*. — 2017. — Vol. 66. — P. 569–580. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313017.
5. Chong P. P., Chin V. K., Looi C. Y., Wong W. F., Madhavan P., Yong V. C. The microbiome and irritable bowel syndrome — A review on the pathophysiology, current research and future therapy // *Front. Microbiol.* — 2019. — Vol. 10. — 1136. doi: 10.3389/fmicb.2019.01136.
6. Cruz Aguilar R., Buch T. Fecal microbiota transplantation as a novel therapy for irritable bowel syndrome with predominant diarrhea // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2015. — 27 (suppl. 2). — P. 110.
7. Drossman D. A., Hasler W. L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction // *Gastroenterology*. — 2016. — Vol. 150. — P. 1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
8. Ford A. C., Harris L. A., Lacy B. E., Quigley E. M. M., Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2018. — Vol. 48. — P. 1044–1060. doi: 10.1111/apt.15001.
9. Ghoshal U. C., Gwee K. A. Post-infectious IBS, tropical spruce and small intestinal bacterial overgrowth: The missing link // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2017. — Vol. 14. — P. 435–441. doi: 10.1038/nrgastro.2017.37.
10. Gu Y., Zhou G., Qin X., Huang S., Wang B., Cao H. The potential role of gut mycobiome in irritable bowel syndrome // *Front. Microbiol.* — 2019. — Vol. 10. — 1894. doi: 10.3389/fmicb.2019.01894.
11. Holger Johnsen P., Hilpüsch F., Pauline Cavanagh J. et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* — 2018. — 3(1). — P. 17–24. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30338-2.
12. Holvoet T., Boelens J., Joossens M. et al. Fecal Microbiota transplantation in irritable bowel syndrome with bloating: results from a prospective pilot study // *Gastroenterology*. — 2015. — 148. — P. S-963-S-964.
13. Hong J., Bang B., Shin Y. et al. Treatment of Irritable Bowel Syndrome with Fecal Microbiota Transplantation: A case series of 10 patients // *Unit. Eur. Gastroenterol. J.* — 2016. — (suppl. 2). — 2 (suppl. 1).
14. Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A. et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome // *Gut*. — 2014. — Vol. 63. — P. 1737–1745. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305994.
15. Johnsen P. H., Hilpüsch F., Valle P. C., Goll R. The effect of fecal microbiota transplantation on IBS related quality of life and fatigue in moderate to severe non-constipated irritable bowel: Secondary endpoints of a double blind, randomized, placebo-controlled trial // *EBioMedicine*. — 2020. — Vol. 51. — 102562. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.11.023.
16. Lee Y. Y., Annamalai C., Rao S. S. C. Post-infectious irritable bowel syndrome // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2017. — Vol. 19. — P. 56. doi: 10.1007/s11894-017-0595-4.
17. Levy R. L., Von Korff M., Whitehead W. E. et al. Costs of care for irritable bowel syndrome patients in a health maintenance organization // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 3122–3129. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.05258.x.
18. Mazzawi T., El-Sahy M., Lied G. et al. Effect of faecal microbiota transplantation on the symptoms and duodenal enteroendocrine cells in patients with irritable bowel syndrome // *Unit. Eur. Gastroenterol. J.* — 2016. — Vol. 4.
19. Mönnikes H. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 45. — P. S98–S101. doi: 10.1097/MCG.0b013e31821fbf44.
20. Pinn D., Aroniadis O., Brandt L. Follow-up study of fecal microbiota transplantation (FMT) for the treatment of refractory irritable bowel syndrome (IBS) // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 108. — S563.
21. Rodiño-Janciro B. K., Vicario M., Alonso-Cotoner C., Pascua-García R., Santos J. A review of microbiota and irritable bowel syndrome: Future in therapies // *Adv. Ther.* — 2018. — Vol. 35. — P. 289–310. doi: 10.1007/s12325-018-0673-5.
22. Ruben A. T. M., Yi Yang, Ward T. et al. Longitudinal multi-omics reveals subset-specific mechanisms underlying irritable bowel syndrome // *Cell*. — 2020. — Vol. 182 (6). — P. 1460–1473. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.007.
23. Simrén M., Tack J. New treatments and therapeutic targets for IBS and other functional bowel disorders // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2018. — Vol. 15. — P. 589–605. doi: 10.1038/s41575-018-0034-5.
24. Sperber A. D., Dumitrascu D., Fukudo S. et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: A Rome Foundation working team literature review // *Gut*. — 2017. — Vol. 66. — P. 1075–1082. doi: 10.1136/gutjnl-2015-311240.
25. Spiller R., Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 136. — P. 1979–1988. doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.074.
26. Wen W., Zhang H., Shen J., Wei L., Shen S. Fecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome: A meta-analysis protocol // *Medicine (Baltim.)*. — 2018. — Vol. 97. — e12661. doi: 10.1097/MD.00000000000012661.
27. Yoshiyuki Mishima, Shunji Ishihara. Molecular mechanisms of microbiota-mediated pathology in irritable bowel syndrome // *Int. J. Mol. Sci.* — 2020. — Vol. 21 (22). — 8664. doi: 10.3390/ijms21228664.
28. Zhang X., Li L., Butcher J., Stintzi A., Figeys D. Advancing functional and translational microbiome research using meta-omics approaches // *Microbiome*. — 2019. — Vol. 7. — P. 154.



G. D. Fadiencko, O. E. Gridnyev, K. Y. Dubrov

GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

## Efficacy of fecal microbiota transplantation in patients with post-infection irritable bowel syndrome with diarrhea

**Objective** — to evaluate efficacy of potentiation of remission and safety of fecal microbiota transplantation (TFM) in patients with post-infection irritable bowel syndrome with predominance of diarrhea (PI—IBS-D), in whom standard therapy was ineffective.

**Materials and methods.** The study involved 16 patients with moderate to severe PI—IBS with diarrhea who did not respond to standard therapy and did not have any significant comorbidities. The diagnosis of IBS was made according to the Rome IV criteria. IBS severity was assessed with the use of Irritable bowel syndrome — Severity Scoring System, and the frequency of defecation and stool consistency according to the Bristol scale. Donor selection, preparation for TFM and the procedure itself were carried out in accordance with the recommendations of the European Consensus on TFM (2017). TFM was performed once with a colonoscope in the right part of the large intestine — 180 ml of a solution prepared from 50 g of donor feces. The total follow-up period was 6 months after TFM. Efficacy was assessed by the level of score reduction of the IBS-SSS questionnaire — a decrease of 50 points or more was considered a significant improvement. During the observation period, the patient did not take any additional drugs and procedures.

**Results.** The obtained results showed a positive TFM effects on the clinical manifestations of post-infection IBS, resistant to standard therapy. After 1 month post transplantation, the severity of symptoms decreased by more than 75 IBS-SSS points in 75 % of patients and 3 of them had remission. The TFM procedure resulted in a significant decrease compared to baseline in the severity of abdominal pain (37 points) and its duration (31 points), bloating (41 points), dissatisfaction with defecation (40 points) against the background of almost twofold reduction in the frequency of defecation from 3.68 to 1.81 bowel movements/day) and improved stool consistency according to the Bristol scale (from 6.81 to 5.21 points). These rates remained unchanged until the end of the third month after TFM, they did not differ significantly compared to the end of the first month: 75 % of patients experienced adequate relief of abdominal pain, satisfaction with defecation, reduced bloating and reduced impact on quality of life. However, by the end of 6th month, the symptoms of PI—IBS began to increase: the average score of IBS-SSS increased to 169 points, including indicators of the intensity of abdominal pain and its duration, severity of bloating, dissatisfaction with defecation and defecation frequency, thus PI—IBS increasingly affected the quality of life of patients. Despite the increased PI—IBS severity by the end of 6th month after TFM, its symptoms remained significantly lower than before treatment and still 62.5 % of patients reported adequate relief of abdominal pain and satisfaction with defecation, reduction of diarrhea and bloating. None of patients reported about serious adverse events. During the first hours after procedure, only 31.25 % trial participants noticed insignificant adverse events (abdominal discomfort, flatulence and stomach growling) that disappeared on their own during the day.

**Conclusions.** Colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation proved to be effective and safe procedure in patients with PI—IBS who have not responded to standard therapy.

**Keywords:** irritable bowel syndrome, fecal microbiota transplantation, post-infection irritable bowel syndrome.

### Контактна інформація

Фадєєнко Галина Дмитрівна, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф.,  
директор Національного інституту терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України,  
зав. відділу вивчення захворювань органів травлення і їхньої коморбідності з неінфекційними захворюваннями  
E-mail: therapy@amnu.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 26 травня 2022 р.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Фадєєнко Г.Д., Гріднев О.Є., Дубров К.Ю. Ефективність трансплантації фекальної мікробіоти у пацієнтів із постінфекційною формою синдрому подразненого кишечника з діареєю // Сучасна гастроентерологія. — 2022. — № 1—2. — С. 12—19. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-1-12>.
- Fadiencko GD, Gridnyev OE, Dubrov KY. Efficacy of fecal microbiota transplantation in patients with post-infection irritable bowel syndrome with diarrhea [in Ukrainian]. Modern Gastroenterology. 2022;1-2:12-19. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-1-12>.

# COVID-19 та постковідний синдром у фокусі ускладнень: рекомендації для лікарів\*

О. Є. Гріднев

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

## COVID-19: вияви з боку шлунково-кишкового тракту

### Частота виявів з боку шлунково-кишкового тракту та їхній зв'язок із перебігом хвороби

Хоча COVID-19 спричиняє переважно респіраторні симптоми, відомо, що він також може виявлятися такими симптомами з боку шлунково-кишкового тракту, як діарея, нудота, блювання, дискомфорт або біль у животі тощо. У середньому поширеність виявів інфекції COVID-19 з боку шлунково-кишкового тракту становила близько 15,0 %, зокрема діареї — 7,7–8,1 %, нудоти/блювання — 7,8 %, болю у животі — 2,7–6,0 %, анорексії — 39,9–50,2 %, шлунково-кишкових кровотеч — 4,0–13,7 %.

Шлунково-кишкові симптоми частіше траплялися у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19, ніж в осіб із легкою формою. Крім того, у частини хворих виникнення диспепсичного синдрому передувало появі ознак ураження дихальних шляхів, а у 10 % пацієнтів з COVID-19 відзначено лише шлунково-кишкові симптоми без респіраторних порушень. Дослідження, проведене в Гонконзі, виявило наявність активної вірусної інфекції шлунково-кишкового тракту у 47 % пацієнтів із COVID-19 навіть за відсутності симптомів з боку шлунково-кишкового тракту.

### Патогенетичні особливості вірусу SARS-CoV-2 та його зв'язок із порушеннями в мікробіоті кишечника

Наявність симптомів з боку шлунково-кишкового тракту зумовлена патогенетичними особливостями вірусу SARS-CoV-2. Передача від

людини до людини забезпечується за рахунок взаємодії шипоподібного (S)-протеїну вірусу з рецептором людського ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2), який експресується на кількох типах клітин, зокрема шлунково-кишкового тракту (ентероцити тонкої і товстої кишки, залозисті клітини епітелію шлунка, дванадцятипалої і прямої кишки). Активність АПФ-2 у товстій кишці була підвищеною при неактивному запаленні в товстій кишці при ЗЗК порівняно з контролем і активним ЗЗК. Контактуючи з АПФ-2, вірус SARS-CoV-2 використовує трансмембранну серинову протеазу господаря і проникає до клітини, спричиняючи вивільнення цитокінів і хемокінів, що провокує гостре кишкове запалення, яке характеризується інфільтрацією нейтрофілів, макрофагів і Т-клітин. Також АПФ-2 модулює вроджені імунні реакції та впливає на склад кишкової мікробіоти, що може пояснити розвиток діареї у пацієнтів з COVID-19. З огляду на те, що АПФ-2 є рецептором для вірусу, їхня конкурентна комбінація може пригнічувати всмоктування харчового триптофану в тонкому кишечнику і зрештою призводити до зміни кишкової мікробіоти та сприйнятливості до розвитку запалення в кишечнику. Патолофізіологія інфекції COVID-19 характеризується не лише розвитком агресивної запальної реакції, що призводить до поліорганної дисфункції, а і, можливо, зумовлена імунною відповіддю господаря.

З'являється дедалі більше доказів існування осі «легені — кишечник», до якої залучені шлунково-кишковий тракт, його мікробіом і мікробіота дихальних шляхів, впливаючи на імунні реакції. Респіраторні захворювання асоціюються з віссю «легені — кишечник». Кишкова флора

\* COVID-19 та постковідний синдром у фокусі ускладнень: керівництво для лікарів\* За ред. чл.-кор. НАМН України, проф. Г.Д. Фадеєнко. — Харків, 2021. — 390 с.

може впливати на виникнення та розвиток захворювань через імунні процеси в легенях. Однак накопичені дані свідчать про те, що вісь «легені-кишечник» пов'язана з процесами у двох напрямках. Деякі дослідники показали, що склад і різноманітність кишкової мікробіоти змінилися після вірусних інфекцій легень. Схожі дані отримано у пацієнтів з COVID-19: порівняно з контрольною групою у них зареєстровано значні зміни фекальної мікробіоти — збагачення умовно-патогенними мікроорганізмами і виснаження пулу корисних коменсалів з імуномодулювальним потенціалом (зокрема лактобацил і біфідобактерій), що пов'язане зі збільшенням концентрації фактора некрозу пухлини  $\alpha$ , хемокінових лігандів (CXCL10, CCL2) та інтерлейкіну-10. У мікробіомі кишечника пацієнтів із COVID-19 переважали представники *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella*, *Erysipelatoclostridium* і *Actinomyces*, тоді як у мікробіомі контрольної групи — роди *Romboutsia*, *Faecalibacterium*, *Fusicatenibacter* і *Eubacterium hallii*. Початкова велика кількість *Clostridium ramosum*, *Coprobacillus* і *Clostridium hathewayi* прямо пропорційно корелювала з тяжкістю COVID-19, тоді як кількість *Faecalibacterium prausnitzii* — обернено пропорційно, вміст *Bacteroides* (*B. thetaiotaomicron*, *B. massiliensis*, *B. dorei*, *B. ovatus*) обернено пропорційно корелював з навантаженням SARS-CoV-2 у зразках калу пацієнтів протягом усієї госпіталізації. Виснаження пулу кишкових коменсалів, таких як *Bifidobacterium adolescentis*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus* (*Blautia*) *obeum* та *Dorea formicigenerans*, було пов'язане зі зменшенням рівня запальної реакції господаря. З огляду на те, що склад мікробіоти кишечника у пацієнтів із COVID-19 відповідає тяжкості захворювання та корелює з плазмовим рівнем концентрації деяких запальних цитокінів, хемокінів і маркерів пошкодження тканин, можна припустити, що мікробіота кишечника може відігравати певну роль у модуляції імунної відповіді господаря та потенційно впливає на тяжкість захворювання і його наслідки. Дисбіоз спостерігали як при надходженні, так і під час госпіталізації. Він зберігався навіть після зникнення респіраторних симптомів та елімінації SARS-CoV-2.

#### **Особливості симптомів з боку шлунково-кишкового тракту при COVID-19**

Один із найчастіших симптомів з боку шлунково-кишкового тракту — діарея у більшості випадків виникав за кілька днів раніше за інші симптоми і спостерігався частіше у госпіталізованих

пацієнтів порівняно з амбулаторними. Більшість пацієнтів мали недегідровані рідкі випорожнення в середньому тричі на добу, що не впливало значною мірою на загальний стан. Примітно, що блювання частіше мала місце у дітей, ніж у дорослих, а біль у животі частіше виникав у тяжких пацієнтів порівняно з нетяжкими. Середня тривалість симптомів становила 4 дні. Їх купірували противірусною терапією (пероральний лопінавір/ритонавір), що підтверджує зв'язок між симптомами і COVID-19.

#### **Рекомендації лікарям щодо пацієнтів із симптомами з боку шлунково-кишкового тракту під час пандемії COVID-19**

З огляду на те, що у пацієнтів із діареєю, нудотою/блюванням на 70 % більше шансів отримати позитивний результат на інфекцію COVID-19 на момент встановлення діагнозу, ніж в інших пацієнтів, міжнародні експерти пропонують розглянути можливість наявності інфекції COVID-19 у пацієнтів, які скаржаться на температуру, кашель, задишку та інші симптоми інфекції верхніх дихальних шляхів, що виникли після появи симптомів з боку шлунково-кишкового тракту. У зв'язку з цим рекомендовано:

- в амбулаторних пацієнтів з уперше виявленою діареєю збирати інформацію щодо симптомів і виявів з боку шлунково-кишкового тракту, які можуть бути асоційовані з COVID-19 (діарея, нудота, блювання, біль у животі тощо), стежити за появою інших виявів інфекції COVID-19 і рекомендувати провести тест на COVID-19 пацієнтам, у яких виявилися симптоми з боку шлунково-кишкового тракту раніше;
- у госпіталізованих пацієнтів із підозрюваним або підтвердженим діагнозом COVID-19 збирати детальну інформацію про симптоми з боку шлунково-кишкового тракту (початок, характер, тривалість, тяжкість), паралельно оцінюючи небажані реакції на лікування з боку органів шлунково-кишкового тракту.

#### **Роль лікарських препаратів, які застосовують для лікування COVID-19, у виникненні симптомів з боку шлунково-кишкового тракту**

Деякі перепрофільовані проти SARS-CoV-2 препарати, такі як противірусні (особливо лопінавір + ритонавір) та протимікробні (антибіотики), можуть спричинити діарею, нудоту, блювання і зміну мікробіоти кишечника (наприклад, вплив антибіотиків широкого спектра дії є провідною причиною внутрішньолікарняної діареї). Оскільки їхня відміна не завжди можлива, для запобігання зневодненню та електролітним

порушенням рекомендовано застосовувати протидіарейні препарати. Щоб уникнути затримки виведення вірусу перевагу слід віддавати антисекреторним агентам (наприклад, рацекадотрилу) над комбінованими (лоперамід).

Пробіотики також можуть бути корисними для відновлення мікроекології кишечника і запобігання вторинній бактеріальній інфекції у пацієнтів із COVID-19. Крім того, відомо, що пробіотики зменшують тривалість гострих респіраторних інфекцій і знижують частоту вентилятор-асоційованої пневмонії у тяжкохворих пацієнтів, які перебувають на штучній вентиляції легень. Однак використання звичайних пробіотиків при COVID-19 не внесене до офіційних рекомендацій. Національна комісія охорони здоров'я Китаю рекомендувала використовувати пробіотики для лікування пацієнтів із тяжким COVID-19, щоб зберегти еубіоз і запобігти вторинним бактеріальним інфекціям.

Не повідомлялося про взаємодію лікарських препаратів при одночасному застосуванні ремесивіру з кортикостероїдами, тіопурином, метотрексатом, тофацитинібом, біологічними препаратами або 5-аміносаліциловою кислотою. У рандомізованому контрольованому відкритому дослідженні зареєстровано взаємодію комбінації лопінавір-ритонавір зі стероїдами і тофацитинібом, що спричиняє підвищення рівня останніх.

**COVID-19 та запальні захворювання кишечника (ризик захворювання, рекомендації з прийому планової терапії ковід-негативним і ковід-позитивним пацієнтам та особам, у яких розвинулася хвороба)**

Наявність симптомів ураження шлунково-кишкового тракту у пацієнтів із COVID-19 може симулювати загострення і/або спричинити прогресування ЗЗК. Експерти звертають увагу лікарів на те, що складно відрізнити діарею у пацієнтів із ЗЗК, пов'язану з COVID-19, від загострення ЗЗК, тому у цих пацієнтів слід урахувувати можливість наявності інфекції COVID-19 (особливо у разі несподіваних діареї та блювання, навіть якщо у них немає лихоманки або респіраторних симптомів). Згідно з останніми даними, пацієнти молодше 40 років із ЗЗК та інфекцією COVID-19 з більшою ймовірністю матимуть легшу форму захворювання (близько 80% з них лікувалися в амбулаторних умовах). Незважаючи на це, більше половини осіб чоловічої статі, інфікованих ЗЗК і COVID-19, потребували госпіталізації.

Більшість експертів вважають, що пацієнти із ЗЗК не мають підвищеного ризику зараження

SARS-CoV-2 порівняно з населенням у цілому. До препаратів для лікування ЗЗК, прийом яких не збільшує ризику інфікування SARS-CoV-2, належать месалазин, сульфасалазин, будесонід, ведолізумаб, устекінумаб, тоді як інгібітори фактора некрозу пухлини  $\alpha$ , тіопурин, метотрексат, тофацитиніб мають невідомий рівень ризику збільшення інфікування SARS-CoV-2, а прийом системних кортикостероїдів в еквіваленті преднізолону 20 мг/добу і більше, можливо, збільшує ризик інфікування SARS-CoV-2. Загально-визнаними чинниками несприятливого перебігу COVID-19 при ЗЗК є активність виразкового коліту або хвороби Крона, вік і коморбідність пацієнтів. Тому експерти вважають, що основним завданням при веденні пацієнтів із ЗЗК у період пандемії є підтримка ремісії, щоб знизити ризик загострення і необхідність госпіталізації (що допоможе уникнути фатального перебігу COVID-19), а також самовідвідування медичних установ (зокрема для планових лікувально-діагностичних процедур), щоб не збільшити частоти контакту з носіями SARS-CoV-2, а отже, частоти зараження. COVID-19-негативним пацієнтам із ЗЗК для підтримання ремісії рекомендовано продовжувати поточне лікування, навіть якщо ЗЗК має стабільний характер, і не припиняти прийом препаратів у плановому порядку або самостійно.

Більшість експертів вважають, що прийом 5-аміносаліцилатів (месалазин), сульфасалазину, людських моноклональних антитіл, які пригнічують інтерлейкін-12/23 (устекінумаб), і гуманізованих моноклональних антитіл IgG1, що селективно блокують  $\alpha_4\beta_7$ -інтегрин (ведолізумаб), може бути безпечним для початку та продовження лікування в усіх пацієнтів. У період пандемії COVID-19 не рекомендовано починати лікування імуномодуляторами (тіопурин, метотрексат) та інгібітором янус-кінази (тофацитиніб). У пацієнтів віком понад 65 років і осіб зі значущими супутніми захворюваннями пропонують розглянути питання про припинення лікування тіопурином. Терапію інгібітором янус-кінази (тофацитиніб) рекомендовано продовжувати, знизивши дозу до 10 мг/добу. Пацієнтам, які вже отримують терапію системними стероїдами, експерти радять без зволікання поступово знижувати дозу до мінімально можливої та уникати рутинного використання преднізолону. Так само рекомендовано розглянути можливість використання будесоніду (замість системних кортикостероїдів).

Якщо у пацієнта із ЗЗК виявлено позитивний результат тесту на SARS-CoV-2, то експерти рекомендують тимчасово припинити використання



імуномодуляторів (тіопурин, метотрексат), інгібіторів янус-кінази (тофацитиніб), а також біопрепаратів принаймні на 2 тиж, стежачи за появою симптомів COVID-19. Якщо вони розвинулися, то відновити лікування зазначеними препаратами лише після повного усунення симптомів (принаймні 3 доби без лихоманки і клінічних симптомів). На думку експертів, прийом 5-аміноносаліцилатів можна продовжити. Рекомендації щодо застосування кортикостероїдів залишаються такими самими, як і для пацієнтів із ЗЗК у період пандемії COVID-19. Однак експерти радять у разі необхідності застосування системних кортикостероїдів вводити достатню дозу, орієнтуючись на активність хвороби пацієнта.

Особлива думка щодо кортикостероїдів ґрунтується на даних про високий ризик (значно вищий, ніж у населення в цілому) розвитку тяжкої інфекції COVID-19 у пацієнтів, які приймають системні стероїди в дозі, еквівалентній  $\geq 20$  мг/добу преднізолону. Крім того, особи, які почали лікування біологічним препаратом протягом останніх 6 тиж у поєднанні з імунодепресантом і/або мають помірне/тяжке загострення ЗЗК, незважаючи на прийом імуносупресорів/біологічних препаратів, віком понад 60 років і мають супутні цукровий діабет, гіпертонічну хворобу, хронічне обструктивне захворювання легень, серцеву недостатність, також мають високий ризик (значно вищий, ніж у населення в цілому) розвитку тяжкої інфекції COVID-19. З огляду на те, що поряд зі встановленим повітряно-краплинним механізмом передання SARS-CoV-2 можливим є фекально-оральний шлях, існує потенційний ризик зараження при проведенні ендоскопічних досліджень, тому рекомендовані лише невідкладні ендоскопічні процедури (наприклад, підтвердження нового діагнозу ЗЗК з помірними і тяжкими симптомами, необхідність визначення показання до операції, скринінг дисплазії у пацієнтів із групи високого ризику, значущий стеноз товстої кишки тощо). Пацієнтам із ЗЗК доцільно відкласти всі планові хірургічні втручання у зв'язку з високою ймовірністю негативного результату тесту і високою смертністю після планової операції у пацієнтів із COVID-19. Однак існують втручання, які мають високий пріоритет (абсцес і/або свищ з місцевими септичними ускладненнями, стенозування, що не піддається медикаментозній терапії, рефрактерність до медикаментозної терапії, перфорація кишечника, токсичний мегаколон тощо). Операції для пацієнтів із ЗЗК з дисплазією низького або високого ступеня можуть бути відкладені в короткостроковій перспективі.

### COVID-19 і синдром подразненого кишечника

Пандемія COVID-19 та її інформативний супровід істотно впливають на психологічний статус населення. Більше половини опитаних респондентів відзначили психологічний стан середнього і важкого ступеня виразності унаслідок впливу пандемії: у 16,5% виявлено депресивні симптоми, у 28,8% – тривожні розлади, а 8,1% опитуваних повідомили про помірний і сильний рівень стресу. З огляду на те, що SARS-CoV-2 через АПФ-2 може впливати на абсорбцію триптофану в кишечнику, що призводить до зниження вмісту антимікробного пептиду, і змінювати кишкову мікробіоту, що призводить до розвитку запалення, є підстави очікувати зростання кількості вперше виявлених випадків синдрому подразненого кишечника (СПК) і збільшення виразності гастроентерологічних симптомів у пацієнтів з установленими функціональними захворюваннями.

У більшості випадків під час епідемії COVID-19 діагностику СПК можна відкласти, за винятком діарейного синдрому у пацієнтів із підтвердженим інфікуванням SARS-CoV-2, яким необхідне проведення диференційної діагностики між ураженням шлунково-кишкового тракту, спричиненим SARS-CoV-2, і перебігом/погіршенням СПК.

Згідно з парадигмою зміни кишкової проникності при багатьох захворюваннях шлунково-кишкового тракту, зокрема функціональних, для таких пацієнтів може бути рекомендоване використання засобів, які регулюють синтез простагландинів  $E_2$  і  $I_2$  у слизовій оболонці кишечника і підвищують утворення макромолекулярного глікопротеїнового комплексу, що відкриває перспективи використання для вирішення цього завдання гастроколонопротекторного препарату – ребаміпіду.

### Загальні рекомендації

Пацієнтам слід підтримувати адекватний нутритивний статус, продовжувати прийом мінеральних і вітамінних добавок та розглянути питання про найзручніше використання лише ентерального харчування (навіть у пацієнтів із тяжким ЗЗК), де це доцільно і прийнятно для пацієнтів. Пацієнтам із ЗЗК рекомендовано уникати продуктів, що можуть спричинити загострення, і куріння.

При роботі з пацієнтами із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, в яких підозрюють чи підтверджено наявність COVID-19, слід використовувати засоби індивідуального захисту.

Медичним працівникам необхідно надавати перевагу дистанційним методам контролю (телемедицина тощо), призупинивши, якщо це

можливо, особисті зустрічі з пацієнтами та відвідування ними медичних закладів. Для проведення первинної диференційної діагностики у пацієнтів із ЗЗК і кишковими симптомами пропонують використовувати дані, повідомлені пацієнтом (кількість дефекацій, біль у животі, ректальна кровотеча тощо), визначення С-реактивного протеїну, фекальні біомаркери (кальпротектин) як альтернативу ендоскопії. Також ці параметри можна застосовувати для моніторингу ефективності терапії і дотримання «контролю» активності захворювання. Пацієнтам із легкими симптомами та нормальними значеннями біомаркерів (С-реактивний протеїн і кальпротектин) амбулаторне відвідування не потрібне.

Якщо пацієнту із ЗЗК потрібна госпіталізація, то рекомендують взяти мазок із носоглотки для молекулярного дослідження SARS-CoV-2. Використання швидкого тесту за місцем надання медичної допомоги значно підвищує рівень безпечності. Ендоскопічне обстеження у пацієнтів із симптомами, що свідчать про наявність COVID-19, або високим епідеміологічним ризиком слід проводити в приміщенні з негативним тиском, а за його відсутності — у спеціально відведеному приміщенні з адекватною вентиляцією та обов'язковим використанням персоналом засобів індивідуального захисту.

**Загальні рекомендації щодо вакцинації проти вірусу SARS-CoV-2 для пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (з узагальненням рекомендацій Міжнародної організації з вивчення запальних захворювань кишечника (IOIBD), Європейської організації з вивчення хвороби Крона і коліту (ECCO), Crohn's & Colitis Foundation, Канадської асоціації гастроентерологів)**

Пацієнти із ЗЗК можуть бути вакциновані проти SARS-CoV-2 незалежно від виду терапії. Доцільність обстеження пацієнта до проведення вакцинації визначається лікуючим лікарем.

Вакцинація практично без обмежень показана пацієнтам із ЗЗК у фазі ремісії та особам з мінімальною або помірною активністю запалення.

У пацієнтів з виразною активністю запального процесу рекомендація лікаря і рішення пацієнта про вакцинацію мають ґрунтуватися на всебічній оцінці співвідношення користь/ризик.

У пацієнтів із ЗЗК, які отримують будь-яку імуносупресивну терапію, зокрема з використанням системних кортикостероїдів, імуносупресантів і біологічних препаратів, немає протипоказань до вакцинації, тому її не слід відкладати лише тому, що вони отримують ці методи

лікування. Результати деяких досліджень показали, що у тих, хто отримує імуносупресивну терапію, була нормальна реакція на вакцину. Так, дослідження з участю пацієнтів, які перебувають на терапії азатиоприном, як і міжнародне дослідження ICARUS, не виявило суттєвої різниці за імунною відповіддю на вакцину після двох доз Moderna або Pfizer-BioNTech між пацієнтами із ЗЗК і контрольною групою незалежно від проведеної терапії. Дослідження PREVENT-COVID, проведене в США, продемонструвало відсутність значного зниження рівня антитіл після терапії ЗЗК, тоді як кортикостероїди зменшували вміст антитіл, але істотно не впливали на здатність вакцини спричинити імунну відповідь. Однак через брак даних слід урахувати, що імуносупресія асоціюється з ризиком часткового зниження ефективності вакцинації. Тому вакцинацію бажано (за можливості) проводити до призначення зазначених груп препаратів або в період, коли терапію цими препаратами проводять у мінімальних дозах. Канадська асоціація гастроентерологів рекомендує пацієнтам із ЗЗК, які отримують засоби, які пригнічують їхню імунну систему (системні кортикостероїди, тіопурин, метотрексат і біологічні препарати), призначати бустерні дози вакцини через 14–18 тиж після другої дози вакцини.

Вакцини проти SARS-CoV-2, зокрема на основі матричної РНК, векторні вакцини, що нереплікуються, інактивовані та рекомбінантні, безпечні для застосування у пацієнтів із ЗЗК.

Слід уникати використання у пацієнтів із ЗЗК, які отримують імуносупресивну терапію, живих атенуйованих вакцин і вакцин на основі вірусних векторів, що реплікуються, через побоювання, що вакцини, здатні до реплікації, можуть спричинити захворювання у господаря з ослабленим імунітетом.

## Висновки

Інфекція COVID-19 досить часто уражає шлунково-кишковий тракт, що виявляється відповідними симптомами, які можуть передувати появі ураження органів дихання або бути єдиними виявами хвороби. Терапія ЗЗК не має доведеного впливу на ризик інфікування COVID-19, але може впливати на тяжкість перебігу хвороби, що потребує особливої уваги медичного персоналу. У цієї категорії хворих основні зусилля мають бути спрямовані на підтримання ремісії та максимальне обмеження ризику інфікування. Як наявність інформаційного стресу, пов'язаного з пандемією COVID-19, так і перенесена інфекція можуть стати тригерним



чинником для розвитку СПК або обтяжити його перебіг, що потребуватиме додаткових зусиль з боку сімейного лікаря. Виснаження імунодулювальної функції кишкових мікроорганізмів спричиняє тяжчий перебіг COVID-19, а дисбіотична мікробіота кишечника, яка зберігається

після захворювання, може стати стартовим чинником розвитку або підтримання існуючого мультисистемного запального синдрому. Тому підсилення корисних видів мікробіоти кишечника, виснажених COVID-19, може бути новим способом пом'якшення перебігу захворювання.

## Список літератури

- Brenner E.J., Ungaro R.C., Geary R.B. et al. Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an International Registry // *Gastroenterology*.— 2020.— 159.— P. 481—491. e3.
- British Society of Gastroenterology expanded consensus advice for the management of IBD during the COVID-19 pandemic. URL: <https://www.bsg.org.uk/covid-19-advice/bsg-advice-for-management-of-inflammatory-bowel-diseases-during-the-covid-19-pandemic>.
- Burgueño J.F., Reich A., Hazime H. et al. Expression of SARS-CoV-2 entry molecules ACE2 and TMPRSS2 in the gut of patients with IBD // *Inflamm. Bowel Dis.*— 2020.— 26.— P. 797.
- Chen L., Lou J., Bai Y. et al. COVID-19 Disease with positive fecal and negative pharyngeal and sputum viral tests // *The American Journal of Gastroenterology*. March 20, 2020.— Volume Publish Ahead of Print.
- Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis // *J. Med. Virol.*— 2020.— 92(4).— P. 418—23.
- Cheung K.S., Ivan F.N., Hung M.D. et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: systematic review and meta-analysis // *Gastroenterology*.— 2020.— 159(1).— P. 81—95.
- Di Renzo L., Merra G., Esposito E., De Lorenzo A. Are probiotics effective adjuvant therapeutic choice in patients with COVID-19? // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*— 2020.— 24(8).— P. 4062—3.
- Fang D., Ma J.-D., Guan J.-L. et al. A single-center, descriptive study on the digestive system of COVID-19 in patients in wuhan. *Chinese J. Digest.*— 2020.— 40.— E005—E005.
- Gadiparthi C., Perisetti A., Sayana H. et al. Gastrointestinal bleeding in patients with severe SARS-CoV-2. *Am. J. Gastroenterol.* 2020 Aug;115(8).— P. 1283—5.
- Gao Q.Y., Chen Y.X., Fang J.Y. 2019 Novel coronavirus infection and gastrointestinal tract // *J. Dig. Dis.*— 2020.— 21(3).— P. 125—6.
- Garg M., Burrell L.M., Velkoska E. et al. Up regulation of circulating components of the alternative renin-angiotensin system in inflammatory bowel disease: a pilot study. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015.— 16.— P. 559—69.
- Grinevich V.B., Kravchuk, A.Yu., Tkachenko E.I. et al. Features of management of patients with gastroenterological pathology in the conditions of the COVID-19 pandemic // *Exp. Clin. Gastroenterol.*— 2020.— 176(4).
- Gralnek I.M., Hassan C., Beilenhoff U. et al. ESGE and ESG NA Position Statement on gastrointestinal endoscopy and the COVID-19 pandemic. *Endoscopy*.— 2020.— 52(6).— P. 483—90.
- Groves H.T., Higham S.L., Moffatt M.F., Cox M.J., Tregoning J.S. Respiratory viral infection alters the gut microbiota by inducing in appetite. *MBio.* 2020 Feb;11(1):e03236—19.
- Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission // *Gastroenterology*.— 2020. doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054.
- Gu S., Chen Y., Wu Z. et al. Alterations of the gut microbiota in patients with COVID-19 or H1N1 influenza // *Clin. Infect. Dis.* 2020 Jun;ciaa709. Epub.
- Han C., Duan C., Zhang S. et al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. *Am. J. Gastroenterol.* 2020 Jun;115(6).— P. 916—23.
- Hashimoto T., Perlot T., Rehman A. et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*.— 2012.— 487(7408).— P. 477—481.
- Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*.— 2020. 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Jin X., Lian J.-S., Hu J.-H. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms // *Gut*.— 2020 gutjnl-2020—320926.
- Kennedy N.A., Jones G.R., Lamb C.A. et al. British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic // *Gut*.— 2020.— 69(6).— P. 984—90.
- Khan N., Patel D., Xie D. et al. Impact of anti-TNF and thiopurines medications on the development of COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide VA cohort study. *Gastroenterology*. Epub ahead of print 29 May 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.065.
- Lees C.W., Regueiro M., Mahadevan U. International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease. Innovation in IBD care during the COVID-19 pandemic: results of a global telemedicine survey by the international organization for the study of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. Epub ahead of print 28 May 2020. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.063.
- Lei P., Mi M., Pengcheng Y. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study // *Am. J. Gastroenterol./ journals.lww.com/ajg/Documents/ COVID\_Digestive\_Symptoms\_AJG\_Preproof.pdf*.
- Li F., Lu H., Li X. et al. The impact of COVID-19 on intestinal flora A protocol for systematic review and meta analysis *Medicine (Baltimore)*. 2020 Sep 25.— 99(39): e22273. Published online. 2020 Sep. 25. doi: 10.1097/MD.00000000000022273.
- Ma C., Cong Y., Zhang H. COVID-19 and the Digestive System // *Am. J. Gastroenterol.*— 2020.— 00.— P. 1—4. doi: 10.14309/ajg.0000000000000691.
- Mao R., Qiu Y., He J.S., Tan J.Y., Li X.H., Liang J. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Lancet. Gastroenterol. Hepatol.*— 2020.— 5(7).— P. 667—678. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6.
- Monteleone G., Ardizzone S. Are patients with inflammatory bowel disease at increased risk for Covid-19 infection? // *J. Crohn's Colitis*.— 2020.— 14(9).— P. 1334—6.
- Morrow L.E., Kollef M.H., Casale T.B. Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2010.— 182(8).— P. 1058—64.
- Naito Y., Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*— 2010.— 4(3).— P. 261—70. doi: 10.1586/egh.10.25.38-4.
- Nakase H., Matsumoto T., Matsuura M. et al. Expert opinions on the current therapeutic management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. Japan IBD COVID-19 Taskforce, Intractable Diseases, the Health and Labor Sciences Research.
- Nobel Y.R., Phipps M., Zucker J. et al. Gastrointestinal symptoms and coronavirus disease 2019: A case-control study from the United States // *Gastroenterology*.— 2020.— 159.— P. 373—375.e2.

33. Novak J.K. et al. Age, inflammation and disease location are critical determinants of intestinal expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 in inflammatory bowel disease // *Gastroenterology*. — 2020. — 12:S0016—5085 (20)30653—3.
34. Pan L., Mu M., Ren H.G. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. Practice Update. <https://www.practiceupdate.com/content/clinical-characteristics-of-covid-19-patients-with-digestive-symptoms-in-hubei-china/98000>.
35. Papa A., Papa V., Lopetuso L.R. et al. Covid-19 and the management of patients with inflammatory bowel disease: a practical decalogue for the post-pandemic phase // *Therap. Adv. Gastroenterol.* — 2020. — 13: Published online 2020 Oct 24. doi: 10.1177/1756284820968747.
36. Parasa S., Desai M., Thoguluva Chandrasekar V. et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis // *JAMA. Netw. Open*. — 2020 Jun;3 (6). — e201133.
37. Redd W.D., Zhou J.C., Hathorn K.E. et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in the United States: A multicenter cohort study // *Gastroenterology*. — 2020. — 159. — P. 765.
38. Rubin D.T., Abreu M.T., Rai V.; On behalf of the International Organization for the STUDY OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. Management of Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis During the COVID-19 Pandemic: Results of an International Meeting // *Gastroenterology*. — 2020. — doi:10.1053/j.gastro.2020.04.002.
39. Luo S., Zhang X., Xu H. Don't Overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2020. — 18 (7). — P. 1636—1637. doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.043.
40. Song Y., Liu P., Shi X.L. et al. SARS-CoV-2 induced diarrhea as onset symptom in patient with COVID-19 // *Gut*. — 2020. — 69. — P. 1143—1144.
41. Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J.V. et al.; WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group/ Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis // *JAMA*. — 2020. — 324. — P. 1—13.
42. Sultan S., Altayar O., Siddique S.M. et al. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19 // *Gastroenterology*. — 2020. — 159. — P. 32.
43. Suresh Kumar V.C., Mukherjee S., Harne P.S. et al. Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19 // *BMJ. Open Gastroenterol.* 2020 May;7 (1):e000417.
44. Tian Y., Rong L., Nian W., He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of fecal transmission. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020 May;51 (9). — P. 843—51.
45. Vuille-dit-Bille R.N., Camargo S.M., Emmenegger L. et al. Human intestine luminal ACE2 and amino acid transporter expression increased by ACE-inhibitors // *Amino Acids*. — 2015. — 47 (4). — P. 693—705.
46. Wang C., Pan R., Wan X. et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. — 2020. — 17 (5). — P. 1729.
47. Wu Y., Guo C., Tang L. et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples // *Lancet. Gastroenterol. Hepatol.* — 2020. — 5. — P. 434—435.
48. Xiao F., Tang M., Zheng X. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 // *Gastroenterology*. — 2020. — 158. — 1831—1833. e1833.
49. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore // *JAMA*. — 2020 doi: 10.1001/jama.2020.3204.
50. Yeoh Y.K., Zuo T., Chung-Yan G.L. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 // *Gut*. — 2021. — 0. — P. 1—9. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
51. Zuo T., Zhang F., Lui G.C. et al. Alterations in gut microbiota of patients with covid-19 during time of hospitalization // *Gastroenterology*. — 2020. — 159 (3). — P. 944—955. e8.

Г.Д. Фадеєнко

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

## Постковідний синдром при захворюваннях печінки

**П**остковідний синдром (ПКС) визначають як мультисистемне захворювання, яке виникає після перенесеної гострої інфекції COVID-19 через 3—6 міс після одужання.

Для ПКС характерні патологічні стани різних органів і систем, хоча інфекційний збудник вже не виявляється. Цей синдром виявляють у 10—30% осіб, що захворіли на коронавірусну хворобу — 2019 (COVID-19), залежно від тяжкості перебігу, соматичного стану до хвороби та лікувальних заходів. Постковідний синдром практично неможливо спрогнозувати, наприклад, він може

виникнути після легкого перебігу COVID-19 та нетяжкої форми захворювання.

Розглядають кілька можливих причин розвитку ПКС. Це тривала віремія, спричинена слабкою імунною системою або відсутністю антитіл, нефізіологічні імунозапальні та інші імунні реакції, синдром дезадаптації, наявність фонових захворювань дихальної, серцево-судинної, нервової системи та психічних чинників. Механізми таких порушень зумовлені виразними запальними реакціями, тромботичними мікроангіопатіями, центральною і периферійною

кисневою недостатністю, автоімунними процесами та патологічними наслідками гострого періоду (пневмофіброз, персистенція збудника).

Ознаки ПКС та симптоми різноманітні: неврологічні, психічні, серцево-судинні, респіраторні, органів травлення, опорно-рухового апарату тощо. Найпоширенішими симптомами із неврологічних є аносмія і агевзія (у 60% — на початку захворювання, у 28% — на 30-й день, у 23% — на 60-й день), астенія (у 50% — на 30-й день, у 40% — на 60-й день), астенія (слабкість, підвищена втомлюваність, загальне виснаження, втрата маси тіла понад 5 кг).

Особливу увагу слід приділяти пацієнтам із коморбідною патологією. Таким хворим слід проводити скринінг прихованих патологічних станів (опитування щодо шкідливих звичок, виявлення хронічних вірусних інфекцій, ожиріння, метаболічних захворювань (цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії), психічних порушень в анамнезі).

Усім хворим після COVID-19 потрібна медична реабілітація, особливо це стосується осіб із ПКС.

#### **Механізми ураження печінки у хворих на COVID-19**

Після гострої фази COVID-19 у деяких пацієнтів, які одужали, можуть тривало зберігатися симптоми ураження печінки, зумовлені впливом на неї кількох чинників у гострий період.

Частота пошкодження печінки у пацієнтів із COVID-19, за даними різних досліджень, становить від 14 до 53%. Ураження печінки пов'язані зі ступенем та характером її пошкодження в гострий період захворювання.

#### **Патогенез**

Розглядають кілька можливих механізмів пошкоджувального впливу коронавірусної інфекції на печінку. Це пряма дія вірусу SARS-CoV-2 на печінку, імуноопосередковане пошкодження печінки, тяжка системна гіпоксія (аноксія) з гіпоксією тканин печінки, лікарське ураження печінки.

**Безпосередній вплив вірусу.** Молекулярно-генетичні дослідження довели наявність специфічної експресії ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2) переважно на холангіоцитах (співвідносним з рівнем альвеолярних клітин 2 типу в легенях) та мінімальної — у гепатоцитах через існування у зазначених структурах печінки рецепторів до АПФ-2. Це робить печінку потенційною мішенню для коронавірусу.

**Імуноопосередковане (імунозапальне) пошкодження.** Припускають, що імуноопосередко-

ване пошкодження печінки пов'язане з активацією макрофагів у разі виникнення гіперзапального синдрому (цитокінового шторму) внаслідок розвитку COVID-19-асоційованої коагулопатії та поліорганної недостатності при тяжкому або вкрай тяжкому перебігу захворювання.

**Гіпоксія печінки** пов'язана з дихальною недостатністю і системною гіпоксією, що спричиняє розвиток гіпоксичного/ішемічного гепатиту у разі тяжкого перебігу захворювання.

**Лікарське (медикаментозне) ураження.** Специфічне лікування COVID-19 передбачає застосування препаратів (протівірусних, антибактеріальних, нестероїдних протизапальних), що мають виразні гепатотоксичні ефекти. Навіть середньотривалий термін застосування антибіотиків, протівірусних і знеболювальних/жарознижувальних лікарських засобів може спричинити медикаментозні гепатити.

Патоморфологічні ураження печінки мають характерні ознаки, такі як гепатомегалія, помірний мікроезикалярний стеатоз, лобулярна та портальна активність, дегенерація гепатоцитів, обмежений некроз, нейтрофільна лімфоцитарна, моноцитарна інфільтрація, синусоїдальна дилатація, мікротромбози. Однак зазначені морфологічні ознаки ушкодження печінки не призводять до розвитку печінкової недостатності.

Таким чином, усі хворі на COVID-19, особливо з тяжким перебігом, та особи, які отримували етіотропну та патогенетичну терапію захворювання, потребують тривалого (3–6 міс) амбулаторного моніторингу печінкових показників після одужання.

#### **Клінічні вияви ураження печінки під час захворювання на COVID-19 та після одужання**

Усі пошкодження печінки, що зберігаються після гострого періоду COVID-19, можуть бути об'єднані в одну групу постковідного гепатиту. У більшості пацієнтів навіть за наявності постковідного гепатиту характерних «печінкових» скарг немає. Можливе відчуття тяжкості або дискомфорту в правому підбер'ї при збільшенні об'єму печінки, але це не завжди відбувається за наявності її стеатозу.

Ознаки цитокінового шторму (підвищені біомаркери запалення, такі як С-реактивний білок, сироватковий феритин, D-димер, інтерлейкіни 1-бета, 6, 2, фактор некрозу пухлини  $\alpha$ , деякі хемокіни, зниження вмісту Т-лімфоцитів у крові) при постковідному гепатиті не спостерігаються. Розвиток лімфопенії, що супроводжується дегенерацією клітин селезінки, атрофією

лімфатичних вузлів і є ознакою тяжкого перебігу захворювання, також відсутній.

Постковідні гепатити мають низку характерних лабораторних виявів. Ураження печінки при COVID-19 супроводжується помірним підвищенням у сироватці крові рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ) та помірним збільшенням вмісту загального білірубину. Зазвичай рівень амінотрансфераз в 1–3 разу перевищує верхню межу їхньої норми. У деяких дослідженнях нормальний рівень АЛТ відзначено у 49,8% пацієнтів, АСТ – у 63,1%, підвищення  $\gamma$ -глутамілтрансферази (ГГТ) – у 39,0%. Будучи маркером холестази, ГГТ може опосередковано вказувати на можливе пошкодження холангіоцитів. Доцільно досліджувати й інші маркери, найбільш доступним із яких є лужна фосфатаза.

Підвищення рівня лактатдегідрогенази (ЛДГ) до 399–447 Од/л у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання є незалежним чинником смертності для осіб з тяжким гострим респіраторним синдромом та може іноді зберігатися після гострого періоду захворювання. Лактатдегідрогеназа є цитоплазматичним гліколітичним ферментом, який виявляють майже в усіх тканинах організму, переважно – у печінці, нирках, легенях, серцевому і скелетних м'язах. Отже, підвищення рівня ЛДГ може свідчити про системне ураження сполучної тканини організму та необхідність пошуку інших ознак ПКС.

Детальну морфологічну картину постковідного ураження печінки можна дослідити при застосуванні променевих методів діагностики (ультразвукове дослідження (УЗД), комп'ютерна томографія).

До ультразвукових ознак постковідного гепатиту належать наявність стеатозу/фіброзу печінки. При цьому виявляють гіперехогенність печінки, що перевищує ехогенність нирок і селезінки та має дифузний характер («яскрава печінка»), дистальне загасання ехосигналу, нечіткість судинного малюнка, гепатомегалію різного ступеня виразності, нечіткість візуалізації правої частки печінки і діафрагми.

Зображення печінки на комп'ютерних томограмах у нормі має чіткі рівні краї, однорідну структуру і щільність +55–65 одиниць Гаунсфілда (HU), добре помітні венозні колектори, які в нормі гіподенсніші, ніж паренхіма. При вірусному пошкодженні печінки може визначатися її дифузний і досить однорідний стеатоз, що виявляється зниженням щільності (1-й ступінь – +26–47 HU, 2-й ступінь – +19–30 HU, 3-й ступінь < +19 HU), внутрішньопечінкові

судини стають ізоденсними або гіперденсними порівняно з тканиною печінки, також може виявлятися гепатомегалія. З найбільшою точністю можна діагностувати гепатомегалію за допомогою УЗД печінки.

При динамічному спостереженні за лабораторними та променевими ознаками постковідного гепатиту виявляють поступову нормалізацію показників та підвищення щільності тканини печінки, що свідчить про зворотність змін у тканині печінки та її регенерацію.

### **Перебіг COVID-19 при хронічних захворюваннях печінки**

Пацієнти з хронічними захворюваннями печінки можуть бути уразливішими до тяжких клінічних наслідків COVID-19, зокрема гіпоксії та гіпоксемії, через тяжку пневмонію або перенесений цитокиновий шторм. Хронічні захворювання печінки розглядають як чинник ризику тяжкого перебігу COVID-19 та її ускладнень. Такі захворювання, як неалкогольна жирова хвороба печінки в межах метаболічного синдрому (цукровий діабет, ожиріння, артеріальна гіпертензія), цироз печінки унаслідок хронічних вірусних гепатитів В і С, можуть бути основними причинами пошкодження печінки у пацієнтів із COVID-19. Не виключено, що пацієнти з хронічними захворюваннями печінки є уразливішими до пошкодження печінки вірусом SARS-CoV-2. Однак нині відомості про наявність прямого впливу раніше перенесеного захворювання печінки на перебіг COVID-19 і навпаки є обмеженими. У низці досліджень встановлено, що у 2–11% пацієнтів із COVID-19 мали місце хронічні захворювання печінки.

Проте хронічне метаболічне запалення, що супроводжує розлади метаболізму, зокрема жирову неалкогольну хворобу печінки, характеризується наявністю постійного слабкого стерильного запалення і пов'язане з активацією прозапальних молекул, здатних функціонувати як метаболічні гормони і впливати на вуглеводний обмін (виникнення центральної та периферичної інсулінорезистентності).

Ретроспективні дослідження продемонстрували, що хворі на неалкогольну жирову хворобу печінки можуть мати вищий ризик прогресування як самого вірусного захворювання, так і активації фіброзу печінки після одужання.

Відомо, що всі пацієнти зі встановленим цирозом печінки за будь-якої причини декомпенсації мають високий ризик захворюваності та смертності незалежно від вірусної епідемії. Пацієнти із цирозом печінки можуть бути уразливішими до



інфекцій через наявність системного імунodefіциту, тому запобігання інфікуванню SARS-CoV-2 та постійне спостереження після одужання у таких хворих мають важливе значення.

Пацієнти, хворі на COVID-19, що мали до захворювання хронічні вірусні гепатити В або С, були схильніші до розвитку ушкодження печінки і тяжкого гепатиту, що, ймовірно, пов'язане з посиленням реплікації вірусу гепатиту під час інфекції SARS-CoV-2, і потребували медичного моніторингу. Слід урахувати можливий пошкоджувальний вплив патогенетичної терапії (тоцилізумаб, серилумаб), здатної спричинити реактивацію з прихованим перебігом гепатитів В або С і погіршити функцію печінки.

#### **Принципи профілактики і лікування захворювань печінки, які виникли внаслідок COVID-19**

Якщо у хворого на COVID-19 спостерігаються ознаки пошкодження печінки, то йому обов'язково слід проводити гепатопротекторну терапію додатково до специфічної

(противірусної та патогенетичної). Після одужання від COVID-19 і за наявності ознак постковідного гепатиту також доцільне проведення гепатопротекторної терапії. Європейське товариство з вивчення печінки та Європейське товариство з інфекційних захворювань рекомендують пацієнтам з ураженнями печінки продовжувати лікування. Терапія передбачає прийом гепатопротекторів, які мають протизапальну, протифібротичну та відновну дію на структури і функції печінки. До таких препаратів можна віднести засоби, що містять адеметіонін, бетаїн, аргінін,  $\alpha$ -ліпоєву кислоту, L-орнітин-L-аспартат, есенціальні фосфоліпіди тощо. Головна умова їхнього застосування — тривалість прийому середньотерапевтичних доз (від 3 до 6 міс) у поєднанні зі здоровим харчуванням та підтриманням пробіотичного балансу кишкової мікробіоти.

Отже, COVID-19 має серйозні наслідки, зокрема при пошкодженнях печінки, яким слід приділяти постійну увагу, зокрема обов'язково проводити тривалий моніторинг стану печінки та її лікування.

#### **Список літератури**

1. Lee I. C., Huo T. I., Huang Y. H. Gastrointestinal and liver manifestations in patients with COVID-19 // *J. Chin. Med. Assoc.* — 2020. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000319.
2. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care // *BMJ.* — 2020. — Vol. 370. — m3026. doi: 10.1136/bmj.m30260319.
3. Geddes L. Why strange and debilitating coronavirus symptoms can last for months. *New Scientist* 2020. <https://www.newscientist.com/article/mg24632881-400-why-strange-and-debilitating-coronavirus-symptoms-can-last-for-months/>.
4. Sheehy L. M. Considerations for postacute rehabilitation for survivors of COVID-19 // *JMIR Public Health Surveill.* — 2020. — Vol. 6. — e19462. doi: 10.2196/19462pmid:32369030.
5. Corona Resource Centre [Electronic resource]. URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (date of the application: 15.04.2021)
6. Téllez L., Martín Mateos R. M. COVID-19 and liver disease: An update // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2020. — Vol. 43 (8). — P. 472—480. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.06.006.



О. С. Няньковська<sup>1</sup>, С. Л. Няньковський<sup>1</sup>, М. С. Яцула<sup>1</sup>,  
М. І. Городиловська<sup>1</sup>, Г. З. Вівчарівська<sup>2</sup>, В. Д. Шайдич<sup>2</sup>,  
О. М. Горайська<sup>2</sup>, Л. В. Заставна<sup>2</sup>, Я. В. Томків<sup>2</sup>, З. В. Томків<sup>1</sup>,  
Н. В. Камуть<sup>1</sup>, Г. М. Троцький<sup>1</sup>, А. В. Возняк<sup>1</sup>, А. Є. Лісний<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup> КНВП «Лікарня Святого Миколая» КНП «1 ТМО м. Львова»

## Оцінка ефективності застосування інуліну при функціональному запорі у дітей

Функціональний запор є поширеною педіатричною проблемою, на яку припадає близько 3% відвідувань педіатра і близько 25% відвідувань дитячого гастроентеролога. Наявність функціонального запору значною мірою впливає на якість життя дитини, її сім'ї та витрати на систему охорони здоров'я. Настанови Північноамериканського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (NASPGHAN) рекомендують підтримувальне лікування проносними, навчання, збільшити споживання клітковини і рідини та фізичної активності при запорі у дітей. Сучасні фармакологічні методи лікування можуть бути неефективними у деяких пацієнтів через неоптимальне дозування, поганий комплаєнс або використання препаратів з механізмами дії, які не впливають на основні патофізіологічні чинники. Багато пацієнтів із запорами повідомляють про незадоволення традиційними методами лікування через недостатню ефективність.

**Мета** — вивчити ефективність пребіотичного препарату «Інулін-Нео» для дітей віком від 3 до 18 років з функціональним запором.

**Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням перебували 48 дітей віком від 3 до 18 років з діагнозом «функціональний запор». Пацієнтів розподілили на дві групи: основну — 29 дітей, які отримували пребіотичний препарат «Інулін-Нео», та контрольну — 19 дітей, які не отримували пребіотичного препарату.

**Результати.** У дітей основної групи через 30 днів лікування спостерігали статистично значущо кращу позитивну динаміку порівняно з пацієнтами контрольної групи, а саме: зменшення болю в животі та під час дефекації, кольок і здуття живота, нормалізацію частоти дефекації та консистенції випорожнень, збільшення кількості біфідобактерій, нормалізацію копрологічних показників, що свідчить про ефективність препарату і доцільність його використання у схемах лікування функціонального запору у дітей.

**Висновки.** Симптоми функціонального запору значно зменшилися або зникли у дітей, які отримували препарат «Інулін-Нео», а більшість показників мікробіоценозу та копрологічного дослідження значно поліпшилися, тоді як у дітей контрольної групи відзначено лише тенденцію до їхнього поліпшення. Не виявлено ознак непереносності чи побічних дій пребіотичного препарату «Інулін-Нео».

**Ключові слова:** функціональний запор, діти, «Інулін-Нео».

Функціональний запор (ФЗ) є поширеною педіатричною проблемою, на яку припадає близько 3% відвідувань педіатра і близько 25% відвідувань дитячого гастроентеролога [16]. У 40–60% дітей з ФЗ симптоми зберігаються як у підлітковому, так і в дорослому віці, незважаючи на лікування проносними [19]. Наявність ФЗ значною мірою впливає на якість життя (ЯЖ) дитини, її сім'ї [13] та витрати на систему охорони здоров'я [19]. У США витрати на лікування запорів у дітей оцінюють у 3,9 млрд доларів на рік [16].

Настанови Північноамериканського товариства дитячої гастроентерології, гепатології та харчування (NASPGHAN) рекомендують підтримувальне лікування проносними, навчання, збільшити споживання клітковини і рідини та фізичної активності при запорі у дітей [24]. Сучасні фармакологічні методи лікування можуть бути неефективними у деяких пацієнтів через неоптимальне дозування, поганий комплаєнс або використання препаратів з механізмами дії, які не впливають на основні патофізіологічні чинники. Багато пацієнтів із запорами повідомляють про незадоволення традиційними методами лікування через недостатню ефективність [11].



Батьки дітей із запорами бояться призначення препаратів упродовж тривалого періоду через залежність від проносних засобів чи їхні можливі побічні ефекти [2, 10, 18]. Таким чином, існує потреба у вивченні інших варіантів лікування у дітей із ФЗ. Проведено багато оглядів різних нефармакологічних засобів, які використовують при запорах. Варте уваги лікування запорів за допомогою нутрицевтиків.

Доведено, що багато дітей не споживають достатньої кількості харчових волокон на регулярній основі [15].

Фруктан інулін є природним харчовим інгредієнтом, який міститься в овочах (топінамбур, цибуля-порей, цибуля, пшениця, часник, цикорій, артишок). Інулін — це суміш полімерів та олігомерів, яка складається з одиниць фруктози, з'єднаних  $\beta(2-1)$ -глікозидними зв'язками [1, 9]. Через таку  $\beta$ -конфігурацію інулін стійкий до гідролізу травними ферментами людини і не може засвоюватися, тому він досягає товстої кишки і селективно ферментується бактеріями [23].

Інулін є різновидом харчових волокон із встановленим пребіотичним ефектом, який може сприятливо впливати на склад або активність мікрофлори шлунково-кишкового тракту [8, 12]. Останніми роками проведено багато досліджень інуліну, зокрема його інтервенційного ефекту на цукровий діабет 2 типу, ожиріння, гіперліпідемію та інші захворювання [5, 6, 14, 20]. Деякі дані свідчать про те, що інулін полегшує запор, збільшує частку біфідобактерій у кишечнику, зменшує кількість холерофілів, поліпшує резистентність до інсуліну та регулює кишковий рН [3, 22].

Як джерело пребіотиків та розчинної клітковини інулін сприяє здоров'ю кишечника, збільшує частоту дефекацій та масу випорожнень через їхню ферментацію. Крім того, клітковина має здатність натягувати воду, що збільшує фекальну масу [21]. Відомо, що волокна у формі дієтичних добавок добре переносяться дітьми, які страждають від запору [4, 17].

«Інулін-Нео» — порошок для перорального застосування (ліофілізований концентрат топінамбуру (инулін), ліофілізований концентрат яблука (пектин)).

Інулін виявляє функціональні властивості в товстому кишечнику, де повністю засвоюється та гідролізується кишковою мікрофлорою. Будучи пребіотиком, створює поживне середовище для мікрофлори кишечника, нормалізуючи якісний та кількісний склад представників мікрофлори, запобігає дисбіозу та коригує його, знижує рівень ендогенної інтоксикації. В результаті метаболізму інуліну бактерії утворюють

масляну кислоту, що сприяє нормалізації функціонування клітин слизової оболонки товстої кишки і підтриманню їх у відповідному стані.

Пектин — полісахарид, що володіє пребіотичними та сорбуючими властивостями. Сприяє нормалізації перистальтики кишечника: має обволікальні та в'язучі властивості, сприятливо впливає на стан слизової оболонки всього шлунково-кишкового тракту, очищає від шкідливих речовин, сорбує і виводить біогенні токсини, ксенобіотики, анаболіки, продукти метаболізму, а також біологічно шкідливі речовини.

Мета роботи — вивчити ефективність пребіотичного препарату «Інулін-Нео» для дітей віком від 3 до 18 років з функціональним запором.

### Матеріали та методи

У клінічне дослідження, проведене у 2021 р., було залучено 50 дітей віком від 3 до 18 років з діагнозом «функціональний запор», які амбулаторно зверталися до гастроентеролога.

Критерії залучення в дослідження: вік від 3 до 18 років, установлений діагноз «функціональний запор» протягом останніх 3 міс, згода на отримання препаратів і повторні огляди під час терапії та після її закінчення.

Критерії вилучення із дослідження: непереносність препаратів або їхніх компонентів, недотримання протоколу призначеної терапії, наявність тяжких супутніх захворювань, вроджених вад розвитку, гострих інфекційних захворювань.

Закінчили дослідження 48 дітей: 29 дітей з основної групи та 19 дітей з групи контролю. Причиною вилучення 2 дітей було недотримання протоколу дослідження.

Дітей розділили на дві групи. Оновну групу утворили 29 дітей (13 (44,8%) хлопчиків та 16 (55,2%) дівчаток, середній вік —  $(7,12 \pm 3,7)$  року), які отримували препарат «Інулін-Нео». Діти віком від 3 до 12 років вживали препарат 1 раз на добу, віком понад 12 років — двічі на добу (вранці та ввечері) за 30 хв до їди протягом 4 тиж.

До контрольної групи було залучено 19 дітей (8 (42,1%) хлопчиків та 11 (57,9%) дівчаток, середній вік —  $(5,65 \pm 1,84)$  року), які не отримували пребіотичного препарату.

Усім дітям надавали стандартизовані рекомендації щодо режиму і дієти та лікування згідно з чинним протоколом. Дітям, в яких виявлено інвазію гельмінтів та найпростіших, додатково проводили антигельмінтну терапію.

Реєстраційну форму оцінки стану хворого заповнювали при залученні у дослідження, через 15 та 30 днів лікування. Усім дітям двічі (на початку спостереження та через 30 днів)

проводили копрологічне дослідження, посів калу на біоценоз та ультразвукове дослідження внутрішніх органів.

Статистичні розрахунки виконано з використанням статистичного пакета прикладних програм Statistica For Windows v.6.0 (StatSoft, США), електронних таблиць Excel 2009 (Microsoft, США). Обчислювали відносні (інтенсивні та екстенсивні показники) та середні величини. Оцінювали характер змінних (кількісні, якісні) та нормальність розподілу варіаційного ряду. У разі правильного (Гауссівського) розподілу змінних для порівняння двох груп застосовували параметричний метод і t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок, у разі непараметричного (неправильного) розподілу змінних — метод кутового перетворення Фішера (розрахунок критерію  $\phi$ ). Різницю між двома середніми величинами вважали статистично значущою при значеннях  $p \leq 0,05$  (вірогідність похибки  $< 5\%$ ).

### Результати та обговорення

На початку дослідження виразні запори були у 75,9% дітей основної групи та 68,4% — контрольної. Проте вже через 15 днів лікування у 24,1% дітей основної групи цієї скарги не було, у 65,5% — спостерігали істотне поліпшення, а через 30 днів лікування незначні запори зареєстрували лише у 17,25% дітей ( $p < 0,05$ ). У контрольній групі через 15 днів запори зберігалися в усіх дітей, знизився лише ступінь їхньої виразності, а через 30 днів — у 57,9% дітей ( $p < 0,05$ ).

На біль під час дефекації на початку дослідження скаржилися 89,5% дітей контрольної групи, зокрема на виразний біль — 15,8%, в основній групі — відповідно 86,2 та 55,2% дітей ( $p < 0,05$ ). Через 15 днів ця скарга зберігалася у 84,2 і 34,5% дітей ( $p < 0,01$ ). Наприкінці дослідження біль під час дефекації зареєстровано лише у 15,8% дітей контрольної групи.

У 20,7% дітей основної групи спостерігали каломазання на початку дослідження, з них у 6,9% воно було значним, у контрольній

групі — у 15,8% дітей. Через 15 та 30 днів цей симптом зберігався у 13,8% дітей основної групи з незначним ступенем виявлення та 15,8 і 10,5% дітей контрольної групи відповідно.

Дані щодо частоти кольок під час дослідження наведено у табл. 1.

Здуття живота на початку дослідження турбувало 82,8% дітей основної групи, з них у 48,3% дітей воно було виразним, у контрольній групі — 78,9% дітей, з них у 36,8% воно було виразним (див. табл. 1).

На біль у животі на початку дослідження скаржилися 93,1% дітей основної групи та 89,5% — контрольної групи, з них 24,1 і 36,8% дітей відповідно на інтенсивний біль. Через 15 днів лікування ця скарга зберігалася у 31 і 68,4% дітей ( $p < 0,05$ ), через 30 днів жодного з дітей основної групи не турбував біль у животі, тоді як у контрольній групі цей симптом зареєстровано у 26,3% дітей ( $p < 0,05$ ).

Майже половина дітей основної групи скаржилася на нудоту на початку дослідження, тоді як через 30 днів лікування — лише 1 дитина ( $p < 0,05$ ). У контрольній групі частота цього симптому зменшилася з 36,8 до 5,3% через місяць (див. табл. 1).

Дані щодо частоти дефекацій протягом тижня наведено на рис. 1. Уже через 15 днів лікування спостерігалася позитивна динаміка, а через місяць більше половини дітей мали дефекацію щоденно, а більше третини — через день, тоді як у контрольній групі третина — щоденно, а половина — через день.

Також оцінювали консистенцію калу за Бристольською шкалою (табл. 2).

На початку дослідження у дітей основної групи домінував тип 2 (44,8%), частота типу 3 становила 24,1%, типу 1 — 17,2%, типу 5 — 13,8%, через 30 днів лікування у 93,1% дітей спостерігався тип 4 ( $p < 0,05$ ), а у 6,9% — тип 3.

У половини дітей (52,6%) контрольної групи на початку дослідження спостерігали тип 2, у третини (31,6%) — тип 1, у 15,8% — тип 3. Наприкінці

Таблиця 1. Динаміка кольок, здуття живота та нудоти у дітей, %

| Показник      | Основна група |                   |                   | Контрольна група |               |                   |
|---------------|---------------|-------------------|-------------------|------------------|---------------|-------------------|
|               | До лікування  | Через 15 днів     | Через 30 днів     | До лікування     | Через 15 днів | Через 30 днів     |
| Кольки        | 37,9          | 10,3 <sup>#</sup> | 0 <sup>**</sup>   | 42,1             | 42,1          | 21,1              |
| Здуття живота | 82,8          | 44,8 <sup>*</sup> | 6,9 <sup>**</sup> | 78,9             | 78,9          | 36,8 <sup>*</sup> |
| Нудота        | 48,3          | 44,8              | 3,4 <sup>*</sup>  | 36,8             | 31,6          | 5,3 <sup>*</sup>  |

Примітка. \* Статистично значуща різниця щодо показника до лікування ( $p < 0,05$ ).

<sup>#</sup> Статистично значуща різниця щодо контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

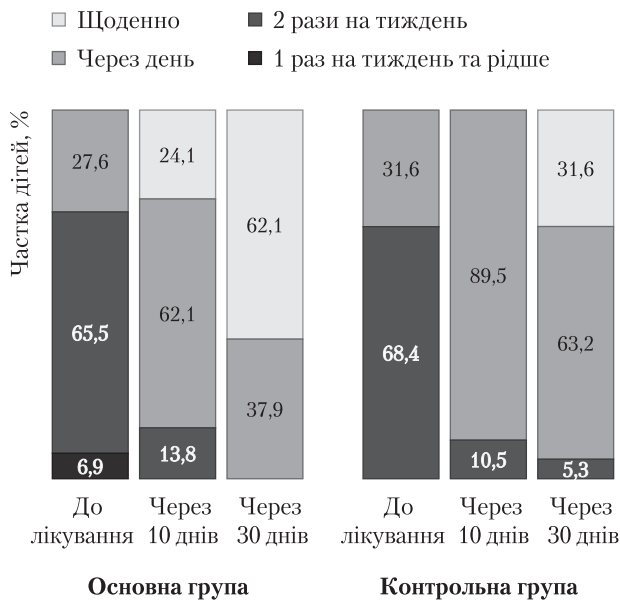


Рис. 1. Динаміка частоти дефекацій у дітей основної та контрольної групи

дослідження тип 2 зареєстрували у 36,8% дітей, тип 3 — у 47,4%, тип 4 — у 10,5%, тип 6 — у 5,3%.

Під час дослідження оцінювали кількість води, спожиту дитиною на добу. На початку дослідження середня кількість води, яку випивали діти основної групи, становила ( $724,1 \pm 434,2$ ) мл, через 30 днів — ( $1041,4 \pm 467,1$ ) мл ( $p \leq 0,01$ ), у контрольній групі — ( $494,7 \pm 107,9$ ) і ( $721,1 \pm 190,3$ ) мл відповідно ( $p \leq 0,01$ ).

У великій кількості дітей спостерігали неспокій та знижений апетит на початку дослідження (табл. 3). Через 30 днів зареєстровано значне зниження частоти цих симптомів, особливо у дітей основної групи.

При проведенні посіву на мікробіоценоз на початку дослідження у дітей обох груп виявлено надмірний ріст грибів роду *Candida*, а також зниження вмісту біфідобактерій і лактобактерій (рис. 2). Через 30 днів виявлено помірну позитивну динаміку щодо кількості грибів роду *Candida* у дітей основної групи, тоді як у контрольній групі не зареєстрували жодних змін, а також значне зменшення частки дітей з дефіцитом

Таблиця 2. Бристольська шкала

|   |  |   |
|---|--|---|
| 1 |  | Окремі тверді грудки, як горіхи, важко проштовхуються |
| 2 |  | У формі грудкової ковбаски                            |
| 3 |  | У формі грудкової ковбаски з ребристою поверхнею      |
| 4 |  | У формі ковбаски, гладкий та м'який                   |
| 5 |  | Маленькі м'які кульки з рівними краями                |
| 6 |  | Рихлі частинки з нерівними краями, кашоподібний стул  |
| 7 |  | Водянистий, без твердих часток                        |

біфідо- і лактобактерій та повну відсутність патогенної флори. У контрольній групі незначно зменшилася частка дітей з дефіцитом біфідо- і лактобактерій, тоді як патогенна флора не зазнала жодних змін.

Результати копрологічного дослідження наведено у табл. 4. Через 30 днів лікування спостерігали позитивну динаміку у дітей основної групи. У дітей контрольної групи показники практично не змінилися.

Таким чином, більшість показників мікробіоценозу та копрологічного дослідження значно поліпшилися у дітей основної групи, тоді як у дітей контрольної групи відзначено лише тенденцію до їхнього поліпшення.

Метааналіз рандомізованих клінічних досліджень ефективності застосування інуліну при запорах, опублікований у 2014 р. [7], виявив

Таблиця 3. Динаміка неспокою та зниження апетиту у дітей, %

| Симптом          | Основна група |               |               | Контрольна група |               |               |
|------------------|---------------|---------------|---------------|------------------|---------------|---------------|
|                  | До лікування  | Через 15 днів | Через 30 днів | До лікування     | Через 15 днів | Через 30 днів |
| Неспокій         | 79,3          | 24,1*         | 6,9*          | 57,9             | 52,6          | 21,1*         |
| Зниження апетиту | 62,1          | 47,4          | 17,2*         | 68,4             | 57,9          | 31,6*         |

Примітка. \* Статистично значуща різниця щодо показника до лікування ( $p < 0,05$ ).

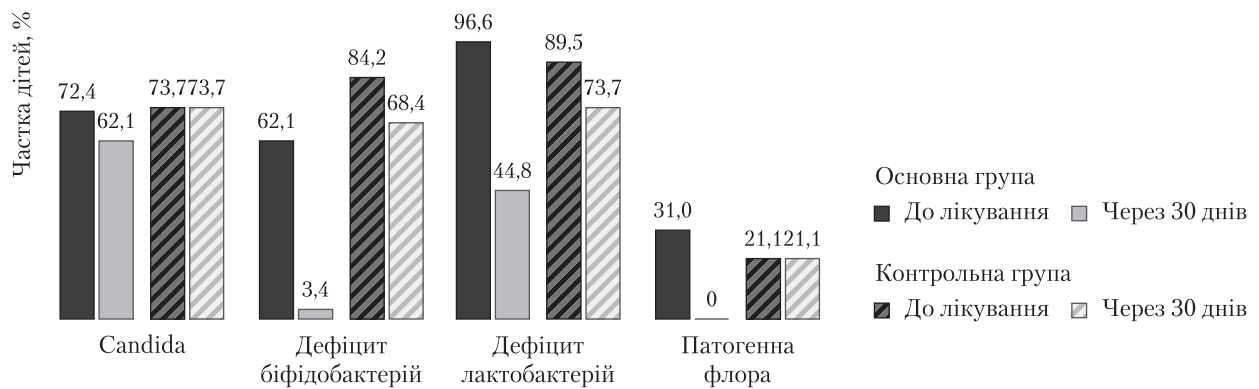


Рис. 2. Динаміка змін посіву на біоценоз у дітей

статистично значущий вплив інуліну на частоту випорожнень протягом тижня (DEM = 0,69, 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,04–1,34), консистенцію випорожнень (DEM = 1,07; 95 % ДІ 0,70–1,45) і час транзиту (DEM = –0,57; 95 % ДІ –0,99... –0,15), що узгоджується з отриманими нами результатами.

### Висновки

Функціональний запор залишається однією з актуальних проблем сучасної педіатрії, оскільки значно порушує якість життя дітей та їхніх родин, а також займає одну з перших позицій у структурі захворювань органів травлення у дітей.

Лікування дітей з функціональним запором є складним завданням. Застосування пребіотичного препарату «Інулін-Нео» істотно поліпшує ефективність комплексної терапії, що супроводжується статистично значущо кращою позитивною динамікою, а саме: зменшенням болю в животі та під час дефекації, кольок і здуття живота, нормалізацією частоти дефекацій та консистенції випорожнень, збільшенням кількості біфідофлори, нормалізацією копрологічних

Таблиця 4. Динаміка результатів копрологічного дослідження, %

| Показник         | Основна група |               | Контрольна група |               |
|------------------|---------------|---------------|------------------|---------------|
|                  | До лікування  | Через 30 днів | До лікування     | Через 30 днів |
| Слиз             | 34,5*         | 20,7*         | 89,5             | 73,7          |
| Йодофільна флора | 27,6*         | 10,3*         | 57,9             | 57,9          |
| Лейкоцити        | 6,9           | 0             | 21,1             | 21,1          |
| Яйця аскарид     | 6,9           | 0             | 0                | 0             |
| Цисти лямблій    | 6,9           | 0             | 0                | 0             |

Примітка. \* Статистично значуща різниця щодо показника до лікування ( $p < 0,05$ ).

показників, що свідчить про ефективність препарату і доцільність його використання у схемах лікування функціонального запору у дітей.

У нашому дослідженні не виявлено ознак непереносності чи побічних дій пребіотичного препарату «Інулін-Нео».

Роботу виконано за сприяння компанії «Іннео Фарм».

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – О. Н., С. Н.;

збір матеріалу – О. Н., Г. В., В. Ш., О. Г., Л. З., Я. Т., З. Т., Н. К., Г. Т., А. В., А. Л.;

обробка матеріалу – М. Я., М. Г.; статистичне опрацювання даних – М. Г.;

написання тексту – О. Н., М. Г.; редагування – С. Н.

### Список літератури

- Ahmed W., Rashid S. Functional and therapeutic potential of inulin: A comprehensive review // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2019. — Vol. 59 (1). — P. 1–13. doi: 10.1080/10408398.2017.1355775.
- Bongers M.E., van Wijk M.P., Reitsma J.B., Benninga M.A. Long-term prognosis for childhood constipation: clinical outcomes in adulthood // Pediatrics. — 2010. — Vol. 126 (1). — P. 156–162. doi: 10.1542/peds.2009-1009.
- Cai X., Yu H., Liu L. et al. Milk powder co-supplemented with inulin and resistant dextrin improves glycemic control and insulin resistance in elderly type 2 diabetes mellitus: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Mol. Nutr. Food Res. — 2018. — Vol. 62 (24). — e1800865. doi: 10.1002/mnfr.201800865.
- Castillejo G., Bulló M., Anguera A., Escribano J., Salas-Salvadó J. A controlled, randomized, double-blind trial to evalu-



- ate the effect of a supplement of cocoa husk that is rich in dietary fiber on colonic transit in constipated pediatric patients // *Pediatrics*.— 2006.— Vol. 118 (3).— P. e641—648. doi: 10.1542/peds.2006-0090.
5. Chambers E.S., Byrne C.S., Morrison D.J. et al. Dietary supplementation with inulin-propionate ester or inulin improves insulin sensitivity in adults with overweight and obesity with distinct effects on the gut microbiota, plasma metabolome and systemic inflammatory responses: a randomised crossover trial // *Gut*.— 2019.— Vol. 68 (8).— P. 1430—1438. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318424.
  6. Chambers E.S., Byrne C.S., Ruyendo A. et al. The effects of dietary supplementation with inulin and inulin-propionate ester on hepatic steatosis in adults with non-alcoholic fatty liver disease // *Diabetes Obes. Metab.* 2019.— Vol. 21 (2).— P. 372—376. doi: 10.1111/dom.13500.
  7. Collado Yurrita L., San Mauro Martín I., Ciudad-Cabañas M.J., Calle-Purón M.E., Hernández Cabria M. Effectiveness of inulin intake on indicators of chronic constipation; a meta-analysis of controlled randomized clinical trials // *Nutr. Hosp.*— 2014.— Vol. 30 (2).— P. 244—252. doi: 10.3305/nh.2014.30.2.7565.
  8. Desai M.S., Seekatz A.M., Koropatkin N.M. et al. A dietary fiber-depleted gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility // *Cell*.— 2016.— Vol. 167 (5).— P. 1339—1353.e21. doi: 10.1016/j.cell.2016.10.043.
  9. Gupta N., Jangid A.K., Pooja D., Kulhari H. Inulin: A novel and stretchy polysaccharide tool for biomedical and nutritional applications // *Int. J. Biol. Macromol.*— 2019.— Vol. 132.— P. 852—863. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.03.188.
  10. Hussain S.Z., Belkind-Gerson J., Chogle A. et al. Probable neuropsychiatric toxicity of polyethylene glycol: roles of media, internet and the caregivers // *GastroHep.*— 2019.— Vol. 1 (3).— P. 118—123. <https://doi.org/10.1002/ygh2.336>.
  11. Johanson J.F., Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007.— Vol. 25 (5).— P. 599—608. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03238.x.
  12. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P. et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites // *Cell*.— 2016.— Vol. 165.— P. 1332—1345. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041.
  13. Kovacic K., Sood M.R., Mugie S. et al. A multicenter study on childhood constipation and fecal incontinence: effects on quality of life // *J. Pediatr.*— 2015.— Vol. 166 (6).— P. 1482—1487.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.03.016.
  14. Kovatcheva-Datchary P., Nilsson A., Akrami R. et al. Dietary fiber-induced improvement in glucose metabolism is associated with increased abundance of *Prevotella* // *Cell. Metab.*— 2015.— Vol. 22 (6).— P. 971—982. doi: 10.1016/j.cmet.2015.10.001.
  15. Kranz S., Mitchell D.C., Siega-Riz A.M., Smiciklas-Wright H. Dietary fiber intake by American preschoolers is associated with more nutrient-dense diets // *J. Am. Diet. Assoc.*— 2005.— Vol. 105 (2).— P. 221—225. doi: 10.1016/j.jada.2004.11.005.
  16. Liem O., Harman J., Benninga M., Kelleher K., Mousa H., Di Lorenzo C. Health utilization and cost impact of childhood constipation in the United States // *J. Pediatr.*— 2009.— Vol. 154 (2).— P. 258—262. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.07.060.
  17. Loening-Baucke V., Miele E., Staiano A. Fiber (glucomannan) is beneficial in the treatment of childhood constipation // *Pediatrics*.— 2004.— Vol. 113 (3 Pt 1).— P. e259—264. doi: 10.1542/peds.113.3.e259.
  18. Müller-Lissner S.A., Kamm M.A., Scarpignato C., Wald A. Myths and misconceptions about chronic constipation // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 100 (1).— P. 232—242. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.40885.x.
  19. Pijpers M.A., Bongers M.E., Benninga M.A., Berger M.Y. Functional constipation in children: a systematic review on prognosis and predictive factors // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*— 2010.— Vol. 50 (3).— P. 256—268. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181afcdc3.
  20. Rao M., Gao C., Xu L. et al. Effect of inulin-type carbohydrates on insulin resistance in patients with type 2 diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis // *J. Diabetes Res.*— 2019.— 5101423. doi: 10.1155/2019/5101423.
  21. Roberfroid M.B. Functional foods: concepts and application to inulin and oligofructose // *Br. J. Nutr.*— 2002.— Vol. 87 (suppl. 2).— P. S139—143. doi: 10.1079/BJNBJN/2002529.
  22. Roshanravan N., Mahdavi R., Alizadeh E. et al. Effect of butyrate and inulin supplementation on glycemic status, lipid profile and glucagon-like peptide 1 level in patients with type 2 diabetes: a randomized double-blind, placebo-controlled trial // *Horm. Metab. Res.*— 2017.— Vol. 49 (11).— P. 886—891. doi: 10.1055/s-0043-119089.
  23. Sanders M.E., Merenstein D.J., Reid G., Gibson G.R., Rastall R.A. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*— 2019.— Vol. 16 (10).— P. 605—616. doi: 10.1038/s41575-019-0173-3.
  24. Tabbers M.M., DiLorenzo C., Berger M.Y., Faure C., Langendam M.W., Nurko S., Staiano A., Vandenplas Y., Benninga M.A.; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; North American Society for Pediatric Gastroenterology. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*— 2014.— Vol. 58 (2).— P. 258—274. doi: 10.1097/MPG.0000000000000266.

O. S. Nyankovska <sup>1</sup>, S. L. Nyankovskyy <sup>1</sup>, M. S. Yatsula <sup>1</sup>, M. I. Horodylovska <sup>1</sup>,  
H. Z. Vivcharivska <sup>2</sup>, V. D. Shaidych <sup>2</sup>, O. M. Horayska <sup>2</sup>, L. V. Zastavna <sup>2</sup>, Y. V. Tomkiv <sup>2</sup>,  
Z. V. Tomkiv <sup>1</sup>, N. V. Kamut <sup>1</sup>, G. M. Trotskyy <sup>1</sup>, A. V. Voznyak <sup>1</sup>, A. E. Lisnyy <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Lviv National Medical University named Daniel Galickyy, Lviv

<sup>2</sup> Communal Nonprofit Enterprise «1st Medical Territory Association»,  
Separate Enterprise «St. Nicholas Hospital, Lviv»

## Evaluation of the efficacy of inulin use in children with functional constipation

Functional constipation (FC) is a common pediatric problem accounting for 3% visits to a general pediatrician and up to 25% visits to a pediatric gastroenterologist. Presence of FC significantly impacts a child's health-related quality of life and the healthcare cost burden. The North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guideline (NASPGHAN) recommends supportive treatment with laxatives, training, recommendations on fiber and fluid intake, and physical activity in constipation in children. Modern pharmaco-

logical treatments may be ineffective in some patients — not optimal dosage, poor compliance or use of drugs with mechanisms of action that do not affect the main pathophysiological moments. Many patients with constipation report dissatisfaction with traditional treatments due to perceived lack of efficacy.

**Objective** — to study the effectiveness of the prebiotic *Inulin Neo* for pediatric patients with functional constipation aged 3 to 18 years.

**Materials and methods.** Observation involved 48 children aged 3 to 18 years with a diagnosis of functional constipation. Patients were divided into two groups. The main group consisted of 29 children who received the prebiotic *Inulin Neo*. The control group included 19 children who did not receive prebiotic.

**Results.** After 30 days of treatment, children of the main group vs control group demonstrated significantly better positive dynamics of the following indices: relief of abdominal pain and pain during defecation, decrease in colic and bloating, normalized frequency of defecation and consistency of stools, increased bifidoflora amount and normalized coprological indicators. The results suggest effectiveness of *Inulin Neo* and feasibility of its inclusion into the treatment of functional constipation in children.

**Conclusions.** Symptoms of functional constipation significantly decreased or disappeared in children who received *Inulin Neo*, most of the indices of microbiocenosis and coprological investigations considerably improved, whereas pediatric patients of the control group demonstrated only the trend to their improvement. No intolerability signs or adverse events during *Inulin Neo* administration have been revealed.

**Keywords:** functional constipation, children, *Inulin Neo*.

---

#### Контактна інформація

Няньковська Олена Сергіївна, д. мед. н., проф. кафедри педіатрії та неонатології факультету післядипломної освіти  
E-mail: lena.nyank@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 1 червня 2022 р.

#### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Няньковська О.С., Няньковський С.Л., Яцула М.С., Городиловська М.І., Вівчарівська Г.З., Шайдич В.Д., Горайська О.М., Заставна Л.В., Томків Я.В., Томків З.В., Камуть Н.В., Троцький Г.М., Возняк А.В., Лісний А.Є. Оцінка ефективності застосування інуліну при функціональному запорі у дітей // Сучасна гастроентерологія. — 2022. — № 1–2. — С. 30–36. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-1-30>.

Nyankovska OS, Nyankovskyy SL, Yatsula MS, Horodylowska MI, Vivcharivska HZ, Shaidych VD, Horayska OM, Zastavna LV, Tomkiv YV, Tomkiv ZV, Kamut NV, Trotsky GM, Voznyak AV, Lisnyy AE. Evaluation of the efficacy of inulin use in children with functional constipation [in Ukrainian]. *Modern Gastroenterology*. 2022;1-2:30-36. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-1-30>.



Г. Д. Фадеєнко<sup>1</sup>, О. Є. Гріднєв<sup>1</sup>, С. В. Гріднева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Національний інститут терапії  
імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

<sup>2</sup> Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

## Чи впливають лікарські засоби з метаболічною дією на кишкову мікробіоту. Огляд літератури

Наведено результати досліджень на людях, що показують асоціацію між застосуванням певних лікарських препаратів і зміною складу кишкового мікробіому та його функціонального профілю. Виявлено, що мікробіом кишечника прямо чи опосередковано впливає на метаболізм та ефективність великої кількості препаратів, зумовлюючи варіабельність їхньої активації, інактивації та токсичності. Показано, що понад 800 неантибіотичних препаратів чинять значний вплив на десятки основних видів бактерій, що колонізують шлунково-кишковий тракт. Наголошується, що незалежно від шляху введення деякі препарати тривало існують у кишечнику та контактують з мікробіомом (парентерально введені лікарські засоби та їхні метаболіти можуть потрапляти в кишечник через секрецію жовчі), тому кишечник є важливим учасником метаболізму лікарських засобів. Наведено дані про основні таксономічні зміни споживачів інгібіторів протонної помпи та показано, що їхня виразність асоціювалася з вищою дозою інгібіторів протонної помпи. Такі зміни мікробіому можуть потенціювати розвиток захворювань, оскільки аналогічні тим, що призводять до зниження колонізаційної резистентності та кишкових інфекцій. Багато уваги приділено наявності асоціації між кишковим мікробіомом та цукрознижувальними препаратами. Наведено дані щодо ролі кишкового мікробіому як основної мішені дії метформіну. Установлено, що метформін спричиняє збільшення чисельності *Akkermansia muciniphila*, яка корелює з ожирінням, цукровим діабетом 2 типу, серцево-судинними захворюваннями та запаленням, і кількості лактобацил у верхніх відділах тонкої кишки, що сприяє його антидіабетичному ефекту. Показано, що метформін регулює численні метаболічні шляхи за допомогою взаємодії з кишковою мікробіотою і частково усуває дисбактеріоз, спричинений цукровим діабетом 2 типу, а зміни у популяції мікроорганізмів, що розмножуються при введенні метформіну, тісно пов'язані з його ефективністю та переносністю. Щодо інших антидіабетичних засобів (глітазони, інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1) показано, що одним з основних їхніх ефектів є усунення дисбактеріозу шляхом впливу на джерела поживних речовин для бактерій за рахунок зміни складу і тривалості перебування вуглеводів у кишечнику, що свідчить про їхній взаємозв'язок з кишковим мікробіомом. Установлено, що лактобацили мають інгібувальну активність щодо інгібіторів дипептидилпептидази-4. У цьому аспекті особливий інтерес можуть становити засоби, що модифікують мікробіом, насамперед пробіотики, пребіотики і антибіотики, оскільки їхнє застосування може значно змінити фармакокінетику препаратів. Патерн кишкового мікробіому, що спостерігається при лікуванні ліраглутидом, є повною протилежністю характерного для метаболічного синдрому. Показано, що прийом статинів пов'язаний зі змінами мікробіому кишечника. Припускають, що реакція холестерину ліпопротеїнів низької густини на прийом статинів може бути зумовлена активністю бактерій, що містять гідролази жовчних солей. Мікробіота кишечника може значною мірою впливати на метаболізм психоактивних препаратів за рахунок модуляції проникності кишечника з подальшим впливом на їхнє всмоктування. З іншого боку, прийом цієї групи препаратів призводить до значних змін у мікробіомі кишечника. Дуже важливим і перспективним є вивчення взаємодії мікробіому кишечника і лікарських засобів, які широко використовують, для застосування методів модуляції кишкового мікробіому з метою оптимізації ефективності лікування багатьох захворювань.

**Ключові слова:** кишковий мікробіом, лікарські засоби, фармакогеноміка.

За останні десятиліття отримано підтвердження, що динамічна природа екосистеми кишечника відображає складну взаємодію господаря зі способом життя, харчуванням, екологічними та іншими чинниками [6, 17]. Велика кількість як внутрішніх чинників, так і чинників довкілля постійно впливає на мікробіом кишечника і в деяких випадках завдяки здатності до саморегуляції дає змогу кишечному мікробіому зберігати гомеостаз. Якщо такі впливи порушують рівновагу мікробіому, то це призводить до розвитку різних патологічних станів (ожиріння, діабет, атеросклероз, дисліпідемія, гіпертонічна хвороба, серцева недостатність тощо) [35, 56, 83, 90, 97].

Серед чинників, які можуть значною мірою впливати на мікробіом, останнім часом привертають увагу лікарські препарати. Прийнято вважати, що між засобами та мікробіомом кишечника існує складна, часто двонаправлена взаємодія. З одного боку, лікарські препарати можуть впливати на склад, чисельність і функціональну активність представників кишкової мікробіоти, зокрема спричиняти переміщення мікробіому з інших ділянок тіла до кишечника. З другого боку, мікробіом кишечника може безпосередньо змінювати реакцію людини на конкретний препарат шляхом ферментативної трансформації структури препарату та зміни його біодоступності чи токсичності (фармакомікробіоміка) [47, 72]. Метаболіти, що продукуються мікробіомом, також можуть бути залучені у фармакокінетику та фармакодинаміку препаратів [75]. Кишковий мікробіом, впливаючи на загальний імунний статус господаря, може опосередковано змінювати реакцію людини, наприклад, на імунотерапію при лікуванні раку [96].

В останні десятиліття активно вивчають взаємодію геному людини та найпоширеніших лікарських препаратів, але дуже мало приділяється уваги питанням фармакомікробіоміки. Генетичні чинники, пов'язані з лікарською відповіддю (фармакогеномікою), пояснюють мінливість лише для невеликої частини препаратів. Наприклад, у фармакогеномному метааналізі, що охоплював 40 тис. осіб, було оцінено відповідь холестерину ліпопротеїнів низької густини на терапію статинами. Лише чотири локуси досягли загальногеномної значущості, пояснивши близько 5 % варіації відповіді [70].

У кількох когортних дослідженнях на людях повідомлено про асоціацію між застосуванням певних препаратів і зміною складу кишкового мікробіому та його функціонального профілю. Так, експериментально доведено, що мікробіом кишечника прямо чи опосередковано впливає на метаболізм та ефективність понад

50 терапевтичних препаратів, зумовлюючи варіабельність їхньої активації, інактивації та токсичності [78, 100]. Подальший аналіз перевірки метаболічної активності 76 кишкових мікробних штамів щодо 271 перорально введеного лікарського препарату показав [108], що 66 % (176) їхн метаболізувалися принаймні одним видом бактерій. Інші дослідники [54] вивчили *in vitro* вплив 835 неантибіотичних препаратів на 40 основних бактерій, що колонізують шлунково-кишковий тракт. Близько 24 % препаратів мали антибактеріальну активність принаймні проти одного штаму бактерій, 40 засобів пригнічували ріст 10 бактерій, серед яких найбільш сприйнятливими були такі корисні, як *Prevotella copri* та *Eubacterium rectale*.

У зазначених дослідженнях оцінювали окремі препарати, але нині монотерапія є досить рідкісним явищем. Одночасне лікування кількома препаратами може мати інші результати. Група дослідників, оцінивши вплив поліпрагмазії і супутніх захворювань на мікробіом кишечника, виявила, що комбіноване застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та інгібіторів протонної помпи (ІПП) диференційовано впливало на відносну кількість *Bacteroides* spp. та представників *Erysipelotrichaceae* порівняно з монотерапією НПЗП. Прийом  $\geq 5$  препаратів одночасно супроводжувався значним зменшенням видового багатства (із 15 бактеріальних таксонів) [85].

Крім того, значною мірою на мікробіом впливала тривалість прийому лікарських препаратів: що тривалішим був прийом, то виразнішими були зміни у складі мікробіоти [73].

З огляду на наведені дані, клініцисти мають розуміти, що не лише антибіотики впливають на мікробіом кишечника. Неантибіотичні препарати також можуть змінювати мікробіом кишечника так само, як і мікробіом кишечника може впливати на їхній метаболізм, що зрештою призведе до значних змін стану здоров'я [96].

Пероральний спосіб — найпоширеніший шлях введення лікарських засобів з подальшим їхнім усмоктуванням у кишечнику. Після метаболізування в печінці вони можуть секретуватися у кишечник з жовчю так само, як і парентерально введені лікарські засоби та їхні метаболіти, які можуть потрапляти в кишечник через секрецію жовчі [52]. Таким чином, незалежно від шляху введення деякі препарати будуть тривало міститися у кишечнику та контактувати з мікробіомом [32]. Це свідчить про те, що кишечник так само, як і печінка, є важливим органом, що метаболізує лікарські засоби. Насамперед це зумовлено експресією мікробіотою великої кількості ферментів, які



можуть метаболізувати лікарські засоби за рахунок реакцій ацетилювання,  $\beta$ -глюкуронування, декон'югації, дигідроксилювання, денітрації, гідролізу, відновлення тощо, а також завдяки здатності до передсистемного метаболізму і транспортування лікарських засобів з просвіту кишечника [78, 100]. До найбільш вивчених бактеріальних ферментів, що метаболізують лікарські засоби, належить  $\beta$ -глюкуронідаза. Основна її функція — декон'югація печінково-глюкуронізованих метаболітів з подальшою ентерогепатичною утилізацією [45]. Ці ферменти експресують багато родів бактерій, зокрема клостридії, стрептококи, лактобацили, румінококи та біфідобактерії [21]. Мікробіота кишечника може опосередковано впливати на реакцію людини на препарати шляхом утворення конкуруючих мікробних метаболітів із системами транспорту або детоксикації господаря чи рецепторів господаря, що впливають на сигнальні шляхи, а також змінювати експресію генів господаря. Наприклад, такий мікробний метаболіт, як п-крезол, є конкурентом печінкового ферменту сімейства сульфотрансфераз-1 [11]. Його надлишкова продукція спричинить зсув у метаболізмі парацетамолу у бік альтернативних метаболічних реакцій господаря, що призведе до збільшення вироблення його гепатотоксичного метаболіту [62]. Також мікробіота кишечника може регулювати експресію деяких ферментів СYP450 та ядерних рецепторів, відповідальних за метаболізм господаря [74]. Мишачий аналог СYP3A4 людини, який метаболізує понад 40% лікарських препаратів, представлених на ринку [99], його рівень був значно зменшений у печінці «стерильних» мишей. Це дає підставу припустити, що будь-які чинники, які порушують мікробіом кишечника (зокрема лікарські препарати і навіть дієта), можуть вплинути на здатність господаря засвоювати багато ксенобіотиків. Аналогічні результати отримані іншими дослідниками [10]. У цьому аспекті особливий інтерес можуть становити заходи, спрямовані на модифікацію мікробіому, насамперед пробіотики, пребіотики і антибіотики, оскільки їхнє застосування може значно змінити фармакокінетику препаратів. Так фармакокінетика гліклазиду була значно змінена у щурів із цукровим діабетом, які отримували в попередніх 3 дні пробіотичний коктейль з *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus* та *Bifidobacterium lactis* [1]. Аналогічним чином, прийом *Escherichia coli* Nissle 1917 значно збільшував біодоступність аміодарону у щурів [57], а прийом *Lactobacillus casei* уповільнював його абсорбцію [58]. За даними J.-K. Kim та співавт., прийом *Lactobacillus reuteri* значно збільшив опосередковану мікробіотою

деградацію парацетамолу [43] за рахунок значного збільшення активності сульфатази і арилсульфаттрансферази та зниження активності  $\beta$ -глюкуронідази, що призвело до значного зниження концентрації парацетамолу в плазмі крові порівняно з контролем.

Серед вивчених категорій препаратів з мікробіомом кишечника взаємодіяли насамперед ІПП, метформін і проносні [93].

Інгібітори протонної помпи є одними з найчастіше використовуваних препаратів у світі. Їх застосовують переважно для лікування кислотозалежної патології (пептичні виразки, гастроєзофагеальний рефлюкс тощо), профілактики НПЗП-гастроуденопатій і кровотеч. Однак популяційне дослідження показало, що ІПП були препаратами, найбільш пов'язаними зі зниженням різноманітності, а також із таксономічними змінами в мікробіомі кишечника [30]. Інше перехресне дослідження на здорових добровольцях виявило значні зміни в таксономічному складі після початку прийому ІПП [19]. Основні таксономічні зміни у споживачів ІПП полягають у порушенні чисельності симбіотичних бактерій (зменшення представників *Ruminococcaceae* та *Bifidobacteriaceae*, збільшення представників *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae*, *Lactobacillaceae* та кількості бактерій у ротовій порожнині (*Rothia dentocariosa* тощо). Останнє зумовлено зниженням кислотності шлунка, спричиненим ІПП, що дає змогу бактеріям ротової порожнини колонізувати мікробіом кишечника і відповідно змінити його гомеостаз [28]. Не виявлено істотних відмінностей залежно від типу ІПП, хоча більша доза ІПП асоціювалася з виразними змінами мікробіому [93]. Крім того, у дослідження *in vitro*, в якому оцінювали вплив ІПП на кишкові коменсали, зареєстрували зміну швидкості росту бактерій, що свідчить про прямий вплив, опосередкований зв'язуванням ІПП з бактеріальними  $H^+/K^+$ -АТФ-азами [54]. Зміни мікробіому, спричинені ІПП, можуть потенціювати розвиток захворювань, оскільки є аналогічними таким, що призводять до зниження колонізаційної резистентності та відповідно до кишкових інфекцій (*Clostridium difficile*, *Campylobacter*, *Salmonella* тощо) [51]. Аргументом на користь цього є збільшення експресії «генів бактеріальної інвазії» в осіб, які приймають ІПП, які також можуть опосередковувати схильність до інфекції *Clostridium difficile* [19]. Також є дані, що вказують, що призначення та відміна ІПП, можливо, за рахунок змін у мікробіоті кишечника, впливає на клінічний перебіг декомпенсованого цирозу печінки [5] і розвиток ожиріння в пізньому віці [79]. Згідно із сучасними даними, прийом ІПП призводить

до зниження в кишковому мікробіомі кількості *Eubacterium hallii*, *E. ventriosum*, *Coprococcus catus*, *Dorea longicatena*, *Ruminococcaceae*, *Alcaligenaceae*, *Peptococcaceae*, *Dehalobacteriaceae*, *Coriobacteriaceae* та збільшення *Actinomycetaceae*, *Lactobacillus*, *Streptococcus anginosus*, *S. mutans*, *S. parasanguinis*, *S. sanguinis*, *S. salivarius*, *Pasteurellaceae*, *Micrococcaceae*, *Gemellaceae*, *Enterococcaceae*, *Fusobacteriaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Bifidobacterium dentium*, *Clostridium boltea*, *Veillonella parvula*, *V. unclassified*, *Haemophilus parainfluenzae* [31, 93].

З урахуванням пандемії цукрового діабету дедалі частіше застосовують цукрознижувальні препарати, які також мають виразну асоціацію з кишковим мікробіомом.

Метформін є одним з найчастіше застосовуваних препаратів при лікуванні цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Його механізм дії складний і остаточно не вивчений, але відомо, що він інгібує глікогеногенез і гліколіз у печінці, збільшує периферичне поглинання глюкози, а також синтез глікогену, впливаючи через аденозинмонофосфат-активовані протеїнкіназа-залежні та незалежні шляхи [71]. У низці досліджень виявлено, що деякі з корисних ефектів метформіну опосередковані кишковою мікробіотою [60]. Вартий уваги факт, що внутрішньовенне введення метформіну не поліпшує глікемію [80]. Його концентрація у стінці кишечника в 300 разів вища, ніж у плазмі крові, що свідчить, що саме кишечник може бути основним органом-мішенню дії метформіну [4,7]. Пероральна доступність метформіну для господаря становить близько 50 %, тобто близько половини пероральної дози безпосередньо потрапляє до кишкового мікробіому [77]. З урахуванням цього факту проведено порівняння стандартного метформіну та метформіну з ентеральним покриттям (що додатково знижувало його доступність на 25 %). Жодної істотної різниці за ефективністю між препаратами не виявлено [8]. Це підтверджує те, що основною мішенню цього препарату є мікробіом.

Як у дослідженнях на гризунах, так і на людях метформін спричиняв збільшення кількості *Akkermansia muciniphila*, кількість якої, як відомо, обернено пропорційно корелює з ожирінням, ЦД 2 типу, серцево-судинними захворюваннями та запаленням [9, 13]. Показано, що прийом метформіну збільшував у верхніх відділах тонкої кишки кількість лактобацил, що сприяло його антидіабетичному ефекту [101]. За даними інших авторів, прийом метформіну спричиняв зменшення кількості *Bacteroides dorei*, *Coprococcus*, *Clostridiaceae*, *Ruminococcaceae*, *Barnesiellaceae*, *Christensenellaceae* та збільшення вмісту представників родів

*Escherichia* та *Shigella* [31, 36, 84, 93]. Установлено, що лікування метформіном у людей значно інгібує потенційно патогенні роди, що асоціюється з поліпшенням гомеостазу глюкози [87].

У подвійному сліпому дослідженні у наївних пацієнтів із ЦД 2 типу Н. Wu та співавт. [101] виявили, що, незважаючи на зниження індексу маси тіла, в групі плацебо у складі мікробіоти кишечника змінювався лише один штам бактерій, тоді як у групі, яка приймала метформін, — 86 штамів, більшість з яких належала до  $\gamma$ -протеобактерій або фірмікутів. Також відзначено збільшення кількості *Akkermansia muciniphila* і восьми видів ентеробактерій, зокрема *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Pectobacterium*. Для підтвердження отриманих даних пацієнтам із групи плацебо додали метформін. Виявлено аналогічні зміни в мікробіомі кишечника [101]. Схожі результати отримали інші дослідники. Саме прийом метформіну, а не «поведінкова» втрата маси тіла впливав на склад мікробіоти кишечника через 6 та 12 міс [63].

Лікування метформіном щурів і пацієнтів з ЦД 2 типу спричиняло збільшення популяції бактерій, що продукують коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК), зокрема *Bacteroides*, *Blautia*, *Bifidobacterium adolescentis* [13, 101, 105], що поліпшувало функцію мікробіому та сприяло фармакологічній дії метформіну [18]. Зазначено, що зниження переносності метформіну через побічні ефекти з боку кишечника може бути пов'язане зі збільшенням кількості видів *Escherichia* та *Shigella* [15, 18].

Цікаві дані отримали L. Sun та співавт. [82]. Через 3 дні лікування метформіном у пацієнтів з уперше виявленим ЦД 2 типу значно знижувалася активність *Bacteroides fragilis* та підвищувався рівень у кишечнику глікоурсодезоксихолевої кислоти, яка є кишковим антагоністом Х-фарнезоїдного рецептора [59], що сприяло поліпшенню метаболічної дисфункції.

З огляду на дані можна вважати, що метформін регулює численні метаболічні шляхи за допомогою взаємодії з кишковою мікробіотою і частково усуває дисбактеріоз, спричинений ЦД 2 типу, а зміни у популяції мікроорганізмів, що розмножуються при введенні метформіну, тісно пов'язані з його ефективністю та переносністю [98].

Інші антидіабетичні (глітазони, інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази (акарбоза, міглітол, воглібоза)) препарати також, крім протидіабетичної дії, можуть впливати на кишкові бактерії.

У дослідженнях на тваринах лікування піоглітазоном знижувало велику кількість протеобактерій у щурів, які перебували на високожировій

дієті, без значного зниження вмісту ентеробактерій [3], що свідчить про здатність піоглітазону лише частково усувати дисбактеріоз кишечника, спричинений високожировою дієтою. Інші автори показали, що прийом протягом тижня росиглітазону усував у мишей дисбіоз, зумовлений високожировою дієтою [86].

Інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази змінюють кишковий мікробіом, впливаючи на джерела поживних речовин для бактерій за рахунок зміни складу і тривалості перебування вуглеводів у кишечнику. Так, лікування акарбозою пацієнтів з переддіабетом спричинило збільшення бактерій-продуцентів КЛЖК (фекалібактерій, превотел, лактобактерій) [106], а у пацієнтів з ЦД 2 типу – збільшення чисельності *Bifidobacterium* та *Lactobacterium* на тлі зменшення вмісту *Bacteroides* і *Clostridium*, що позитивно вплинуло на обмін речовин господаря [22, 81]. На аналогічні зміни (збільшення чисельності *Bifidobacterium*, *Lactobacterium*, *Akermansia muciniphila*) у пацієнтів з ЦД 2 типу, які приймають акарбозу, вказують інші автори [84]. Показано, що акарбоза може знижувати рівень ліпополісахариду в крові за рахунок збільшення кількості *Bifidobacterium* та зменшення вмісту *Enterococcus faecalis* і таким чином перешкоджати прогресуванню запальних процесів низької градації, що позитивно впливає на серцево-судинну систему та печінку у пацієнтів з діабетом [40]. Лікування міглітолом мишей, які перебували на дієті з високим вмістом жирів і сахарози, пригнічувало інсулінорезистентність, накопичення жиру в печінці, скорочувало час кишкового транзиту і зменшувало індуковане дієтою збільшення кількості *Erysipelotrichaceae* та *Coriobacteriaceae* [44]. Аналіз кишкового мікробіому мишей виявив зменшення величини співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* у групі пацієнтів, які отримували воглібозу, що свідчить про її сприятливий вплив на популяцію дисбіотичних мікроорганізмів [14].

Глюкоганоподібний пептид-1 (ГПП-1) має багато корисних ефектів (зниження моторики шлунка, пригнічення апетиту, стимуляція глюкозозалежної секреції інсуліну, зменшення секреції глюкагону) [92], але у нього дуже короткий період напіврозпаду за рахунок швидкої дезактивації ферментом дипептидилпептидазою-4 (ДПП-4). Створено інгібітори ДПП-4 (алогліптин, лінагліптин, саксагліптин, ситагліптин, вілдагліптин), які інгібують деградацію ГПП-1, збільшуючи його концентрацію в плазмі та потенціюючи його корисні ефекти, що впливає на мікробіом кишечника. Призначення ситагліптину гризунам, які перебували на дієті з високим вмістом жирів/вуглеводів, спричинило збільшення вмісту типів

*Firmicutes* і *Tenericutes* при зменшенні бактероїдів, тобто ситагліптин частково нівелював експериментально індукований дисбактеріоз [102]. Інші автори виявили, що бактерії, які продукують КЛЖК, були найпоширенішими в групі вілдагліптину [103]. Прийом вілдагліптину також був пов'язаний зі збільшенням кількості *Lactobacillus* spp. та продукції пропіонату [65]. При спостереженні відносної різноманітності філотипів, пов'язаних зі зниженням маси тіла, показано, що як ліраглутид, так і саксагліптин збільшують кількість лактобактерій та турицибактерій [94]. В іншому дослідженні введення ситагліптину щурям з ЦД 2 типу зменшувало різноманітність *Firmicutes* і *Blautia* та збільшувало вміст бактероїдів, протеобактерій та *Roseburia* [102]. Ці дослідження показують, що опосередковані інгібітором ДПП-4 зміни у мікробіомі кишечника можуть взаємодіяти з механізмами, які корисні господарю для підтримки найкращого гомеостазу глюкози. Цікаво, що лактобацили мають інгібувальну активність щодо ДПП-4 [68].

Крім того, ефекти ГПП-1 можуть бути опосередковані безпосередньо агоністами його рецепторів (ексенатид, ліраглутид, ліксисенатид, дулаглутид, семаглутид тощо) [61], які також впливають на мікробіом кишечника. Застосування ліраглутиду у мишей змінювало відносні концентрації бактеріальних філотипів, що впливають на регуляцію маси тіла: вміст представників *Erysipelotrichaceae*, *Lachnospiraceae*, *Lactobacillaceae* та *Porphyromonadaceae* збільшувався, тоді як кількість представників *Clostridiales* та *Bacteroidales* зменшувалася. Аналогічне ремодельовання кишкової мікрофлори, пов'язане з ліраглутидом, виявлене в іншому експериментальному дослідженні: після лікування ліраглутидом мишей з ЦД спостерігали збільшення кількості бактерій, що продукують КЛЖК, зменшення величини співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* та збільшення *Tenericutes*, що свідчить про успішне усунення дисбактеріозу [104]. Ще одні автори показали, що ліраглутид зменшував кількість бактерій, пов'язаних з ожирінням (*Erysipelotrichaceae*, *Marvinbryantia*, *Roseburia*, *Candidatus Arthromitus*, *Romboutsia* та *Ruminiclostridium*) як опасистих щурів, так і у щурів з діабетом та ожирінням, і збільшував вміст представників філотипів, пов'язаних з худорбою (превотели, блаутії, копрококи) [107]. Вартий уваги факт, що патерн кишкового мікробіому, що спостерігається при лікуванні ліраглутидом, є повною протилежністю характерного для метаболічного синдрому [53]. Порівняння впливу ліраглутиду та метформіну на мікробіом виявило, що у групі ліраглутиду вміст бактерій



роду *Akkermansia* був більш значущо збільшений, а чисельність представників *Sutterella* — зменшена порівняно з групою метформіну [95].

Новим багатообіцяючим класом антидіабетичних препаратів є інгібітори котранспортеру-2 натрію та глюкози (дапагліфлозин, емпагліфлозин, канагліфлозин, тофогліфлозин, сотагліфлозин, лузеогліфлозин, ертугліфлозин тощо, які, ймовірно, також мають значущий вплив на мікробіом кишечника, але це потребує вивчення. Дослідження на мишах з ЦД показало, що додатковий прийом дапагліфлозину спричиняє зменшення величини співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* та збільшення кількості *Akkermansia muciniphila* порівняно з групою, яка отримувала лише дієту [49].

Таким чином, одним з основних ефектів більшості антидіабетичних засобів є усунення дисбактеріозу, що свідчить про їхній взаємозв'язок з кишковим мікробіомом.

Крім двох груп препаратів, описаних вище, багато неантибіотичних препаратів, які широко використовуються, можуть впливати на склад кишкового мікробіому, зокрема проносні, статини, антидепресанти, антикоагулянти тощо [17].

Вивчення змін у мікробіомі, спричинених використанням проносних засобів, показало, що у мишей, у яких за допомогою поліетиленгліколю індукували легку осмотичну діарею, значно збільшився вміст бактероїдів [89]. Інші автори зареєстрували зниження вмісту *Collinsella*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcus obeum*, *Coprococcus* і *Dorea* та збільшення кількості *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Bacteroides*, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia* і *Barnesiella* після прийому проносних [31, 93]. Лоперамід, який вводили гуманізованим мишам протягом 10 днів, значно збільшив величину співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* та зменшив чисельність представників *Lachnospiraceae* [37], але ці зміни були зворотними після припинення прийому лоперамиду.

Інша група препаратів — статини також пов'язана зі змінами мікробіому кишечника. У дослідженні на тваринах виявлено, що лікування симвастатином збільшувало кількість бактероїдів, зменшувало чисельність фірмікутів і актинобактерій, а також змінювало метаболічні профілі жовчних кислот у мишей, які перебували на високожировій дієті, а модуляція мікробіоти кишечника в результаті прийому пероральних антибіотиків послаблювала гіполіпідемію. Дослідження на людях показало, що вихідні концентрації вторинних жовчних кислот бактеріального походження (літохолева, тауролітохолева і гліколітохолева) прямо пропорційно корелювали

зі зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів низької густини, індукованим симвастатином [34]. Аторвастатин зменшував концентрацію вторинних жовчних кислот у тонкому і товстому кишечнику мишей [20]. У щурів, що отримували дієту з високим вмістом жирів, додавання аторвастатину спричинило значні зміни у мікробіомі кишечника у бік видів, притаманних здоровим щурам, які отримували нормальну дієту [38]. Дослідження мікробіому у пацієнтів з гіперхолестеринемією без лікування [39] виявило, що чітка бактеріальна сигнатура асоційована з прозапальними бактеріями (колінесели, стрептококи), тоді як у пацієнтів, які отримували аторвастатин, зареєстроване збільшення вмісту протизапальних видів (прауснітзій). Аторвастатин також сприяв збільшенню відносної різноманітності протеобактерій і зменшенню різноманітності фірмікутів [38]. На підставі аналізу даних літератури запропонована гіпотеза, що реакція холестерину ліпопротеїнів низької густини на прийом статинів може бути зумовлена активністю бактерій, що містять гідролази жовчних солей. На користь цієї гіпотези свідчать результати рандомізованого плацебо-контрольованого клінічного дослідження на людях: прийом *Lactobacillus reuteri* (мають підвищену активність гідролази жовчних солей) значно знижує рівень холестерину ліпопротеїнів низької густини [33].

Не лише препарати впливають на мікробіоту кишечника, остання може істотно змінювати їхній метаболізм, забезпечуючи двонаправлений зв'язок. Так, мікробіота кишечника може значною мірою впливати на метаболізм психоактивних препаратів за рахунок модуляції проникності кишечника з подальшим впливом на їхнє всмоктування. Спричинені ними зміни в мікробіоті кишечника можуть бути опосередковані їхньою прямою антимікробною активністю. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну призводять до значного збільшення відносної кількості представників *Enterobacteriaceae* порівняно з пацієнтами, які не приймають жодних препаратів [73], і пов'язані з широким спектром антибактеріальної активності, зокрема щодо штамів стафілококу, ентерококу, клостридій, синьогнійної палички та цитробактерій [64]. Застосування трициклічних антидепресантів спричиняло збільшення чисельності представників *Helicobacter*, *Asteroleplasma*, *Marimilactibacillus*, *Bacillus* і *Succinivibrionaceae* та зменшення вмісту представників *Bifidobacteriaceae*, *Streptococcaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Lactobacillaceae* [31, 93]. Є дані, що свідчать про те, що бензодіазепіни, які використовують для лікування тривоги



і безсоння, схильні до метаболізму, опосередкованого мікробіотою. Одне з перших досліджень продемонструвало нітроредукцію снодійних, опосередковану мікробіотою зі збільшенням рівня відповідних метаболітів більше ніж у 5 разів у «стерильних» мишей після мікробної колонізації [16]. Аналогічні результати отримали й інші дослідники. Показано, що метаболізм нітразепаму до 7-амінонітразепаму та 7-ацетиламінонітразепаму опосередкований анаеробними бактеріями кишечника людини, наприклад, *Clostridium leptum*, яка має високоспецифічну активність нітроредуктази [67]. Клоназепам аналогічно метаболізується мікробіомом кишечника в 7-аміноклоназапам. Ця реакція пригнічується за наявності антибіотиків [41]. До найсприйнятливіших до антибактеріальної активності фенотіазинів належать *Staphylococcus aureus*, мікобактерії та деякі грамнегативні палички (*Shigella* spp. тощо) [2]. Такі зміни відбуваються за рахунок опосередкованого впливу фенотіазинів на ріст мікроорганізмів, зміни морфології бактерій або інгібування бактеріальної адгезії до епітеліальних клітин [2].

Ще одним яскравим прикладом впливу мікробіому кишечника на ефективність препаратів є леводопа, яку використовують для лікування хвороби Паркінсона. Після внутрішнього прийому леводопа в нормі всмоктується в тонкому кишечнику, з наступним проходженням крізь гематоенцефалічний бар'єр, де відбувається перетворення на терапевтично активний дофамін. Складність і багатоетапність цього шляху свідчить про важливість біодоступності леводопи як одного з ключових чинників її ефективності. Одну з провідних ролей у цьому відіграє кишковий мікробіом. Дані низки досліджень показали, що представники кишкової мікробіоти (*Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus*) здатні метаболізувати леводопу за рахунок мікробних тирозиндекарбоксілаз, що знижує ефективність препарату. З іншого боку, мутація тирозиндекарбоксілаз в *Enterococcus faecalis* може блокувати цей шлях і в поєднанні зі здатністю додатково перетворювати дофамін бактеріального походження на м-тирамін, це провокуватиме розвиток гіпертонічного кризу та інших значущих побічних ефектів (порушення серцевого ритму, нудота і проблеми зі шлунково-кишковим трактом) [55, 91]. Розуміння можливості ранньої активації леводопи в кишечнику за рахунок мікробних декарбоксілаз стало підставою для рекомендації щодо її призначення разом з інгібіторами декарбоксілази (карбідопою, ентакапоном тощо), що запобігає активації препарату за межами зони інтересу, але, на жаль, навіть це не позбавляє від

побічної дії, оскільки зазначені інгібітори діють лише на людські ферменти, а не на бактеріальну декарбоксілазу [55].

Важливе значення має врахування можливої зміни кишковим мікробіомом ефективності антикоагулянтів. Так, варфарин, що використовується для лікування тромбоемболічних розладів, має численні лікарські та харчові взаємодії [27]. Показано, що одночасне застосування варфарину з антибіотиками збільшує частоту кровотеч [48], оскільки останні беруть участь у метаболізмі варфарину шляхом впливу на ферменти СУР [27] і можуть спричинити дисбіоз, що у разі значного зменшення кількості бактерій, які продукують вітамін К (бактероїди), призведе до зміни стану системи зсідання [76]. І в цьому аспекті впливу мікробіому на метаболізм ксенобіотиків слід згадати такий рутинно застосовуваний для лікування та профілактики серцево-судинних захворювань антитромбоцитарний препарат, як ацетилсаліцилова кислота. У щурів, яких лікували ампіциліном упродовж 3 днів, відзначено підвищений рівень ацетилсаліцилової кислоти в плазмі крові, що зумовлено антибіотик-асоційованим пригніченням метаболічної активності мікробіому кишечника [42]. Цей ефект можна розглядати як негативний наслідок збільшення ризику кровотечі, а з іншого боку — як позитивний за рахунок можливого посилення антитромботичного ефекту.

Наведемо ще кілька цікавих фактів, що підтверджують клінічну важливість знання ступеня взаємодії лікарських препаратів та мікробіому кишечника. Так, хіміотерапевтичні проліки іринотекан, що використовується внутрішньовенно для лікування колоректального раку, активується шляхом гідролізу ферментами господаря до метаболіту SN-38, який згодом інактивується в печінці шляхом глюкуронізації і виводиться з жовчю в кишечник, де піддається впливу бактерій кишечника, що призводить до тяжкої діареї [24]. Пероральний противірусний препарат бривудин може метаболізуватися в бромвінілурацил як господарем, так і кишковою мікробіотою, але метаболізуючись останньою, він виявляє гепатотоксичність, як виявило порівняння концентрації бривудину і бромвінілурацилу в плазмі та печінці у звичайних і стерильних мишей [109]. У пілотному дослідженні з'ясовано, що реципієнти ниркового трансплантату з великою кількістю *Fecalibacterii prausnitzii* для підтримки терапевтичного рівня такролімусу потребували збільшення його стандартної дози на 50 % [50], що зумовлено перетворенням зазначеними бактеріями препарату на менш потужні метаболіти [23].

З огляду на наведені дані, зрозуміло, що лікарські засоби, призначені для використання людиною, мають великий вплив на ключові представники мікробіому кишечника, пов'язані зі здоровим статусом, зокрема продуценти бутирату (*Enterococcus rectale*, *Roseburia intestinalis*, *Coprococcus*) [46, 69]. Однак на відміну від розуміння метаболізму лікарських препаратів у печінці відсутня значуща систематизована база даних щодо взаємодії кишкового мікробіому та лікарських препаратів, що не дає змоги надійно прогнозувати та запобігати небажаним впливам мікробіому на фармакокінетику/динаміку лікарських засобів [32]. Це актуальне завдання, оскільки мікробіом кишечника може бути «новим виміром» метаболізму лікарських препаратів і, можливо, відігравати аналогічну печінці роль у метаболізмі ксенобіотиків [88], роблячи лікарський засіб фармакологічно активним, неактивним або навіть токсичним [25].

Ще одним важливим аспектом, на який слід звернути увагу, є наявність допоміжних речовин у пероральних формах лікарських препаратів,

які мають бути фармакологічно інертними [12]. Однак деякі дослідження виявили можливість того, що допоміжні речовини можуть опосередковувати зміни мікробіоти незалежно від змін, спричинених препаратом. Так, припускають, що ферментовані полісахариди (допоміжні речовини лікарських форм) можуть бути метаболічним субстратом для мікробіоти кишечника, сприяючи їхньому росту [85]. Тому слід обов'язково враховувати, що зміни, спричинені допоміжними речовинами, у складі чи функціях мікробіому потенційно можуть ускладнити інтерпретацію результатів досліджень, впливу лікарських препаратів на мікробіоту, оскільки складно відрізнити зміни у мікробіомі кишечника, спричинені лікарськими засобами, від змін, зумовлених допоміжними речовинами.

Таким чином, дуже важливим і перспективним є розуміння того, як мікробіом кишечника взаємодіє з лікарськими засобами з метаболічною дією, що широко використовуються. Це дасть змогу застосовувати його модуляцію для оптимізації ефективності лікування.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — Г. Ф.; збір та опрацювання матеріалу — С. Г.; написання тексту — О. Г.*

## Список літератури

- Al-Salami H., Butt G., Fawcett J.P., Tucker I.G., Golocorbin-Kon S., Mikov M. Probiotic treatment reduces blood glucose levels and increases systemic absorption of gliclazide in diabetic rats // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* — 2008. — Vol. 33. — P. 101–106.
- Amaral L., Viveiros M., Molnar J. Antimicrobial activity of phenothiazines // *In Vivo.* — 2004. — Vol. 18. — P. 725–731.
- Bai J., Zhu Y., Dong Y. Response of gut microbiota and inflammatory status to bitter melon (*Momordica charantia* L.) in high fat diet induced obese rats // *J. Ethnopharmacol.* — 2016. — Vol. 194. — P. 717–726.
- Bailey C.J., Wilcock C., Scarpello J.H. Metformin and the intestine // *Diabetologia.* — 2008. — Vol. 51. — P. 1552–1553. doi: 10.1007/s00125-008-1053-5.
- Bajaj J.S., Acharya C., Fagan A. et al. Proton pump inhibitor initiation and withdrawal affects gut microbiota and readmission risk in cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2018. — Vol. 113. — P. 1177–1186. doi: 10.1038/s41395-018-0085-9.
- Bonder M.J., Tigchelaar E.F., Cai X. et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome // *Genome Med.* — 2016. — Vol. 8. — P. 45. doi: 10.1186/s13073-016-0295-y.
- Brunkwall L., Orho-Melander M. The gut microbiome as a target for prevention and treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetes: from current human evidence to future possibilities // *Diabetologia.* — 2017. — Vol. 60. — P. 943–951. doi: 10.1007/s00125-017-4278-3.
- Buse J.B., DeFronzo R.A., Rosenstock J. et al. The primary glucose-lowering effect of metformin resides in the gut, not the circulation: results from short-term pharmacokinetic and 12-week dose-ranging studies // *Diabetes Care.* — 2016. — Vol. 39. — P. 198. doi: http://doi.org/10.2337/dc15-0488.
- Cani P.D., de Vos W.M. Next-generation beneficial microbes: the case of *Akkermansia muciniphila* // *Front. Microbiol.* — 2017. — N 8. — 1765. doi: 10.3389/fmicb.2017.01765.
- Claus S.P., Ellero S.L., Berger B. et al. Colonization-induced host-gut microbial metabolic interaction // *MBio.* — 2. — 2011. — P. e00271–e00210. doi: 10.1128/mBio.00271-10.
- Clayton T.A., Baker D., Lindon J.C., Everett J.R., Nicholson J.K. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2009. — Vol. 106. — P. 14728–14733. doi: 10.1073/pnas.0904489106.
- Debotton N., Dahan A. Applications of polymers as pharmaceutical excipients in solid oral dosage forms // *Med. Res. Rev.* — 2017. — Vol. 37. — P. 52–97.
- De la Cuesta-Zuluaga J., Mueller N.T., Corrales-Agudelo V. et al. Metformin is associated with higher relative abundance of mucin-degrading *Akkermansia muciniphila* and several short chain fatty acid producing microbiota in the gut // *Diabetes Care.* — 2017. — Vol. 40. — P. 54–62. doi: 10.2337/dc16-1324.
- Do H.J., Lee Y.S., Ha M.J. et al. Beneficial effects of voglibose administration on body weight and lipid via gastrointestinal bile acid modification // *Endocr J.* — 2016. — Vol. 63. — P. 691–702.
- Elbere I., Kalnina I., Silamikelis I. et al. Association of metformin administration with gut microbiome dysbiosis in healthy volunteers // *PLoS ONE.* — 2018. — Vol. 13. — e0204317. doi: 10.1371/journal.pone.0204317.
- Elmer G.W., Rimmel R.P. Role of the intestinal microflora in clonazepam metabolism in the rat // *Xenobiotica.* — 1984. — Vol. 14. — P. 829–840.
- Falony G., Joossens M., Vieira-Silva S. et al. Population-level analysis of gut microbiome variation // *Science.* — 2016. — Vol. 352. — P. 560–564. doi: 10.1126/science.aad3503.

18. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota // *Nature*. — 2015. — Vol. 528. — P. 262–266.
19. Freedberg D.E., Toussaint N.C., Chen S.P. et al. Proton pump inhibitors alter specific taxa in the human gastrointestinal microbiome: a crossover trial // *Gastroenterology*. — 2015. — Vol. 149. — P. 883–885. doi: 10.1053/j.gastro.2015.06.043.
20. Fu Z.D., Cui J.Y., Klaassen C.D. Atorvastatin induces bile acid-synthetic enzyme cyp7a1 by suppressing fxr signaling in both liver and intestine in mice // *J. Lipid. Res.* — 2014. — Vol. 55. — P. 2576–2586.
21. Gloux K, Bertheau O, El Oumami H, Béguet F, Leclerc M, Doré J. A metagenomic  $\beta$ -glucuronidase uncovers a core adaptive function of the human intestinal microbiome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2011. — Vol. 108. — P. 4539–4546.
22. Gu Y, Wang X, Li J. et al. Analyses of gut microbiota and plasma bile acids enable stratification of patients for antidiabetic treatment // *Nat. Commun.* — 2017. — N 8. — 1785.
23. Guo Y. Commensal gut bacteria convert the immunosuppressant tacrolimus to less potent metabolites // *Drug Metab. Dispos.* — 2019. — Vol. 47. — P. 194–202. doi: 10.1124/dmd.118.084772.
24. Gupta E., Lestingi T.M., Mick R., Ramirez J., Vokes E.E., Ratain M.J. Metabolic fate of irinotecan in humans: Correlation of glucuronidation with diarrhea // *Cancer Res.* — 1994. — Vol. 54. — P. 3723–3725.
25. Guthrie L, Kelly L. Bringing microbiome-drug interaction research into the clinic // *EBioMedicine*. — 2019. — Vol. 44. — P. 708–715. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.05.009.
26. He X, Zheng N, He J. et al. Gut microbiota modulation attenuated the hypolipidemic effect of simvastatin in high-fat/cholesterol-diet fed mice // *J. Proteome Res.* — 2017. — Vol. 16. — P. 1900–1910. doi: 10.1021/acs.jproteome.6b00984.
27. Holbrook A.M., Pereira J.A., Labiris R. et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions // *Arch. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 165. — P. 1095–1106.
28. Imhann F, Bonder M.J., Vich Vila A. et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome // *Gut*. — 2016. — Vol. 65. — P. 740–748. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310376.
29. Jabbour S.A. SGLT2 inhibitors to control glycemia in type 2 diabetes mellitus: a new approach to an old problem // *Postgrad. Med.* — 2014. — Vol. 126. — P. 111–117.
30. Jackson M.A., Goodrich J.K., Maxam M.-E. et al. Proton pump inhibitors alter the composition of the gut microbiota // *Gut*. — 2016. — Vol. 65. — P. 749–756. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310861.
31. Jackson M.A., Verdi S., Maxam M.-E. et al. Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort // *Nat. Commun.* — 2018. — Vol. 9. — 2655. doi: 10.1038/s41467-018-05184-7.
32. Javdan B., Lopez J.G., Chankhamjon P. et al. Personalized mapping of drug metabolism by the human gut microbiome // *Cell*. — 2020. — Vol. 181 (7). — P. 1661–1679. 33. Jones M.L., Martoni C.J., Prakash S. Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by lactobacillus reuteri ncimb 30242: A randomized controlled trial // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2012. — Vol. 66. — P. 1234–1241.
34. Kaddurah-Daouk R., Baillie R.A., Zhu H. et al. Enteric microbiome metabolites correlate with response to simvastatin treatment // *PLoS ONE*. — 2011. — N 6. — e25482. 35. Karlsson F.H., Fak F., Nookaew I. et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome // *Nat. Commun.* — 2012. — Vol. 3. — 1245.
36. Karlsson F.H., Tremaroli V., Nookaew I. et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control // *Nature*. — 2013. — Vol. 498. — P. 99–103. doi: 10.1038/nature12198.
37. Kashyap P.C., Marcobal A., Ursell L.K. et al. Complex interactions among diet, gastrointestinal transit, and gut microbiota in humanized mice // *Gastroenterology*. — 2013. — Vol. 144. — P. 967–977.
38. Khan T.J., Ahmed Y.M., Zamzami M.A. et al. Effect of atorvastatin on the gut microbiota of high fat diet-induced hypercholesterolemic rats // *Sci. Rep.* — 2018. — Vol. 8. — P. 662.
39. Khan T.J., Ahmed Y.M., Zamzami M.A. et al. Atorvastatin treatment modulates the gut microbiota of the hypercholesterolemic patients // *OMICS*. — 2018. — Vol. 22. — P. 154–163.
40. Kikuchi K., Ben Othman M., Sakamoto K. Sterilized bifidobacteria suppressed fat accumulation and blood glucose level // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2018. — Vol. 501. — P. 1041–1047. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.05.105.
41. Kim D.-H. Gut microbiota-mediated drug-antibiotic interactions // *Drug Metab. Dispos.* — 2015. — Vol. 43. — P. 1581–1589. doi: http://doi.org/10.1124/dmd.115.063867.
42. Kim I.S., Yoo D.H., Jung I.H. et al. Reduced metabolic activity of gut microbiota by antibiotics can potentiate the antithrombotic effect of aspirin // *Biochem. Pharmacol.* — 2016. — Vol. 122. — P. 72–79.
43. Kim J.-K., Choi M.S., Jeong J.-J. et al. Effect of probiotics on pharmacokinetics of orally administered acetaminophen in mice // *Drug Metab. Dispos.* — 2018. — Vol. 46. — P. 122–130.
44. Kishida Y., Okubo H., Ohno H., Oki K., Yoneda M. Effect of miglitol on the suppression of nonalcoholic steatohepatitis development and improvement of the gut environment in a rodent model // *J. Gastroenterol.* — 2017. — Vol. 52 (11). — P. 1180–1191. http://doi.org/10.1007/s00535-017-1331-4.
45. Klaassen C.D., Cui J.Y. Review: mechanisms of how the intestinal microbiota alters the effects of drugs and bile acids // *Drug Metab. Dispos.* — 2015. — Vol. 43. — P. 1505–1521.
46. Koh A., De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites // *Cell*. — 2016. — Vol. 165. — P. 1332–1345. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041.
47. Koppel N., Maini Rekdal V., Balskus E.P. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota // *Science*. — 2017. — Vol. 356. doi: 10.1126/science.aag2770.
48. Lane M.A., Zeringue A., McDonald J.R. Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription in a cohort of veterans // *Am. J. Med.* — 2014. — Vol. 127. — P. 657–663.
49. Lee D.M., Battson M.L., Jarrell D.K., Hou S., Ecton K.E., Weir T.L. SGLT2 inhibition via dapagliflozin improves generalized vascular dysfunction and alters the gut microbiota in type 2 diabetic mice // *Cardiovasc. Diabetol.* — 2018. — Vol. 17 (1). — P. 62.
50. Lee J.R. Gut microbiota and tacrolimus dosing in kidney transplantation // *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10. — e0122399. doi: 10.1371/journal.pone.0122399.
51. Leonard J., Marshall J.K., Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 2047–2056. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01275.x.
52. Li H., Jia W. Cometabolism of microbes and host: implications for drug metabolism and drug-induced toxicity // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol. 94. — P. 574–581.
53. Lim M.Y., You H.J., Yoon H.S. et al. The effect of heritability and host genetics on the gut microbiota and metabolic syndrome // *Gut*. — 2017. — Vol. 66. — P. 1031–1038.
54. Maier L., Pruteanu M., Kuhn M. et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria // *Nature*. — 2018. — Vol. 555. — P. 623–628. doi: 10.1038/nature25979.
55. Maini Rekdal V., Bess E.N., Bisanz J.E. et al. Discovery and inhibition of an interspecies gut bacterial pathway for levodopa metabolism // *Science*. — 2019. — Vol. 364. doi: 10.1126/science.aau6323.
56. Marques F.Z., Mackay C.R., Kaye D.M. Beyond gut feelings: How the gut microbiota regulates blood pressure // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2018. — Vol. 15. — P. 20–32.
57. Matuskova Z., Anzenbacherova E., Vecera R., Tlaskalova-Hogenova H., Kolar M., Anzenbacher P. Administration of a probiotic can change drug pharmacokinetics: effect of E. coli Nissle 1917 on amidarone absorption in rats // *PLoS One*. — 2014. — N 9. — e87150.
58. Matuskova Z., Anzenbacher P., Vecera R. et al. Effect of Lactobacillus casei on the pharmacokinetics of amidarone in male wistar rats // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* — 2017. — Vol. 42. — P. 29–36. doi: 10.1007/s13318-015-0315-0.
59. Matsubara T., Li F., Gonzalez F.J. FXR signaling in the enterohepatic system // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 368. — P. 17–29. doi: 10.1016/j.mce.2012.05.004.
60. McCreight L.J., Bailey C.J., Pearson E.R. Metformin and the gastrointestinal tract // *Diabetologia*. — 2016. — Vol. 59. — P. 426–435. http://doi.org/10.1007/s00125-015-3844-9.
61. Meier J.J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus // *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2012. — N 8. — P. 728–742.



62. Mitchell J.R., Jollow D.J., Potter W.Z., Davis D.C., Gillette J.R., Brodie B.B. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. I. Role of drug metabolism // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 1973. — Vol. 187. — P. 185–194.
63. Mueller N.T., Differding M.K., Zhang M. et al. Metformin affects gut microbiome composition and function and circulating short-chain fatty acids: A randomized trial // *Diabetes Care.* — 2021. — Vol. 44 (7). — P. 1462–1471. doi: 10.2337/dc20-2257.
64. Munoz-Bellido J.L., Munoz-Criado S., Garcia-Rodriguez J.A. Antimicrobial activity of psychotropic drugs: selective serotonin reuptake inhibitors // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2000. — Vol. 14. — P. 177–180.
65. Olivares M., Neyrinck A.M., Pötgens S.A. et al. The DPP-4 inhibitor vildagliptin impacts the gut microbiota and prevents disruption of intestinal homeostasis induced by a Western diet in mice // *Diabetologia.* — 2018. — Vol. 61. — P. 1838–1848.
66. Pafili K., Maltezos E., Papanas N. The potential of SGLT2 inhibitors in phase II clinical development for treating type 2 diabetes // *Exp. Opin. Investig. Drugs.* — 2016. — Vol. 25. — P. 1133–1152.
67. Rafii F., Sutherland J.B., Hansen J.E.B., Cerniglia C.E. Reduction of nitrazepam by *Clostridium leptum*, a nitroreductase-producing bacterium isolated from the human intestinal tract // *Clin. Infect. Dis.* — 1997. — Vol. 25 (suppl. 2). — P. S121–S122.
68. Panwar H., Calderwood D., Grant I.R., Grover S., Green B.D. Lactobacilli possess inhibitory activity against dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) // *Ann. Microbiol.* — 2016. — Vol. 66. — P. 505–509. doi: 10.1007/s13213-015-1129-7.
69. Pasolli E., Truong D.T., Malik F., Waldron L., Segata N. Machine learning meta-analysis of large metagenomic datasets: tools and biological insights // *PLoS Comput. Biol.* — 2016. — Vol. 12. — e1004977. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004977.
70. Postmus I., Trompet S., Deshmukh H.A. et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of ldl cholesterol response to statins // *Nat. Commun.* — 2014. — Vol. 5. — 5068. <http://doi.org/10.1038/ncomms6068>.
71. Rena G., Hardie D.G., Pearson E.R. The mechanisms of action of metformin // *Diabetologia.* — 2017. — Vol. 60. — P. 1577–1585. <http://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>.
72. Rizkallah M.R., Saad R., Aziz R.K. The human microbiome project, personalized medicine and the birth of pharmacomicrobiomics // *Curr. Pharmacogenomics Pers. Med.* — 2010. — N 8. — P. 182–193.
73. Rogers M.A.M., Aronoff D.M. The influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the gut microbiome // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2016. — Vol. 22. — P. 178.e1–178.e9.
74. Selwyn F.P., Cui J.Y., Klaassen C.D. Rna-seq quantification of hepatic drug processing genes in germ-free mice // *Drug Metab. Dispos.* — 2015. — Vol. 43. — P. 1572–1580.
75. Sharma A., Buschmann M.M., Gilbert J.A. Pharmacomicrobiomics: The holy grail to variability in drug response? // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2019. — Vol. 106. — P. 317–328.
76. Shearer M.J., Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K // *Thromb. Haemost.* — 2008. — Vol. 100. — P. 530–547.
77. Song R. A tale of two sites // *Diabetes Care.* — 2016. — Vol. 39. — P. 187. <http://doi.org/10.2337/dci15-0013>.
78. Spanogiannopoulos P., Bess E.N., Carmody R.N., Turnbaugh P.J. The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2016. — Vol. 14. — P. 273–287.
79. Stark C.M., Susi A., Emerick J. et al. Antibiotic and acid-suppression medications during early childhood are associated with obesity // *Gut.* — 2019. — Vol. 68. — P. 62–69. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314971.
80. Stepensky D., Friedman M., Raz I., Hoffman A. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of the glucose-lowering effect of metformin in diabetic rats reveals first-pass pharmacodynamic effect // *Drug Metab. Dispos.* — 2002. — Vol. 30. — P. 861–868. doi: 10.1124/dmd.30.8.861.
81. Su B., Liu H., Li J., Sunli Y., Liu B., Liu D. Acarbose treatment affects the serum levels of inflammatory cytokines and the gut content of bifidobacteria in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Diabetes.* — 2015. — Vol. 7 (5). — P. 729–739.
82. Sun L., Xie C., Wang G. et al. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin // *Nat. Med.* — 2018. — Vol. 24. — P. 1919–1929. doi: 10.1038/s41591-018-0222-4.
83. Tang W.H.W., Li D.Y., Hazen S.L. Dietary metabolism, the gut microbiome, and heart failure // *Nat. Rev. Cardiol.* — 2019 Mar;16 (3). — P. 137–154. doi: 10.1038/s41569-018-0108-7.
84. Thao T.B., Wu K.-C., Hsu J.-L. et al. Effects of non-insulin anti-hyperglycemic agents on gut microbiota: a systematic review on human and animal studies // *Front Endocrinol. (Lausanne).* — 2020. — Vol. 11. — 573891. doi: 10.3389/fendo.2020.573891.
85. Ticinesi A., Milani C., Lauretani F. et al. Gut microbiota composition is associated with polypharmacy in elderly hospitalized patients // *Sci. Rep.* — 2017. — N 7. — 11102.
86. Tomas J., Mulet C., Saffarian A., Cavin J.B., Ducroc R., Regnault B. High-fat diet modifies the PPAR-gamma pathway leading to disruption of microbial and physiological ecosystem in murine small intestine // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2016. — Vol. 113 (40). — P. e5934–e5943.
87. Tong X., Xu J., Lian F., Yu X., Zhao Y., Xu L. Structural alteration of gut microbiota during the amelioration of human type 2 diabetes with hyperlipidemia by metformin and a traditional chinese herbal formula: A multicenter, randomized, open label clinical trial // *mBio.* — 2018. — Vol. 9 (3). — P. e02392–e02417. doi: 10.1128/mBio.02392-17.
88. Tralau T., Sowada J., Luch A. Insights on the human microbiome and its xenobiotic metabolism: what is known about its effects on human physiology? // *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* — 2015. — Vol. 11 (3). — P. 411–425.
89. Tropini C., Moss E.L., Merrill B.D. et al. Transient osmotic perturbation causes long-term alteration to the gut microbiota // *Cell.* — 2018. — Vol. 173. — P. 1742–1754. doi: 10.1016/j.cell.2018.05.008.
90. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // *Nature.* — 2006. — Vol. 444. — P. 1027–1031.
91. van Kessel S.P., Frye A.K., El-Gendy A.O. et al. Gut bacterial tyrosine decarboxylases restrict levels of levodopa in the treatment of Parkinson's disease // *Nat. Commun.* — 2019. — Vol. 10. — P. 310. doi: 10.1038/s41467-019-08294-y.
92. Vella A. Mechanism of action of DPP-4 inhibitors — new insights // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97. — P. 2626–2628. <http://doi.org/10.1210/jc.2012-2396>.
93. Vich Vila A., Collij V., Sanna S. et al. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota // *Nat. Commun.* — 2020. — Vol. 11. — P. 362. doi: 10.1038/s41467-019-14177-z.
94. Wang L., Li P., Tang Z., Yan X., Feng B. Structural modulation of the gut microbiota and the relationship with body weight: compared evaluation of liraglutide and saxagliptin treatment // *Sci. Rep.* — 2016. — N 6. — 33251. doi: 10.1038/srep33251.
95. Wang Z., Saha S., van Horn S. et al. Gut microbiome differences between metformin- and liraglutide-treated T2DM subjects // *Endocrinol. Diabetes Metab.* — 2018. — N 1. — e00009.
96. Weersma R.K., Zhernakova A., Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome // *Gut.* — 2020. — Vol. 69 (8). — P. 1510–1519. doi: 10.1136/gutjnl-2019-320204.
97. Wen L., Ley R.E., Volchkov P.Y. et al. Innate immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes // *Nature.* — 2008. — Vol. 455. — P. 1109–1113. doi: 10.1038/nature07336.
98. Whang A., Nagpal R., Yadav H. Bi-directional drug-microbiome interactions of anti-diabetics // *EBioMedicine.* — 2019. — Vol. 39. — P. 591–602. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.11.046.
99. Wilkinson G.R. Drug metabolism and variability among patients in drug response // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 2211–2221.
100. Wilson I.D., Nicholson J.K. Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity // *Transl. Res.* — 2017. — Vol. 179. — P. 204–222.
101. Wu H., Esteve E., Tremaroli V., Khan M.T., Caesar R., Manneras-Holm L. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug // *Nat. Med.* — 2017. — Vol. 23 (7). — P. 850–858.
102. Yan X., Feng B., Li P., Tang Z., Wang L. Microflora disturbance during progression of glucose intolerance and effect of sitagliptin: An animal study // *J. Diabetes Res.* — 2016. — 2016. — 2093171. doi: 10.1155/2016/2093171.



103. Zhang Q, Xiao X, Li M. et al. Vildagliptin increases butyrate-producing bacteria in the gut of diabetic rats // PLoS One. — 2017. — Vol. 12. — e0184735.
104. Zhang Q, Xiao X, Zheng J. et al. Featured article: Structure moderation of gut microbiota in liraglutide-treated diabetic male rats // Exp. Biol. Med. — 2018. — Vol. 243. — P. 34–44. doi: 10.1177/1535370217743765.
105. Zhang X, Zhao Y, Xu J, Xue Z, Zhang M, Pang X. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats // Sci. Rep. — 2015. — Vol. 5. — 14405. doi: 10.1038/srep14405.
106. Zhang X, Fang Z, Zhang C, Xia H, Jie Z, Han X. Effects of acarbose on the gut microbiota of prediabetic patients: A randomized, double-blind, controlled crossover trial // Diabetes Therapy. — 2017. — Vol. 8 (2). — P. 293–307.
107. Zhao L, Chen Y, Xia F. et al. A glucagon-like peptide-1 receptor agonist lowers weight by modulating the structure of gut microbiota // Front. Endocrinol. — 2018. — Vol. 9. — P. 233.
108. Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R. et al. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes // Nature. — 2019. — Vol. 570. — P. 462–467. doi: 10.1038/s41586-019-1291-3.
109. Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R. et al. Separating host and microbiome contributions to drug pharmacokinetics and toxicity // Science. — 2019. — Vol. 363. doi: 10.1126/science.aat9931.

G. D. Fadiencko <sup>1</sup>, O. E. Gridnyev <sup>1</sup>, S. V. Gridneva <sup>2</sup>

<sup>1</sup> GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

<sup>2</sup> V. N. Karazin Kharkiv National University

## If drugs with metabolic action affect the intestinal microbiota. Literature review

The article presents the results of studies on humans showing the association between the use of specific drugs and changes in the microbial composition of the intestinal microbiome and its functional profile. It was found that the intestinal microbe directly or indirectly affects metabolism and effectiveness of a large number of drugs, causing variability in their activation, inactivation and toxicity. On the other hand, more than 800 non-antibiotic drugs have also been shown to have significant effects on dozens of major species of bacteria that colonize the gastrointestinal tract. It is also noted that regardless of the route of administration, some drugs will spend considerable time in the intestine and contact the microbiome (parenterally administered drugs and their metabolites may enter the intestine through bile secretion), so the intestine is an important participant in drug metabolism. Data on the main taxonomic changes of PPI users are presented and it is shown that their severity was associated with higher doses of PPIs and that such changes in the microbiome may potentiate the development of diseases, as they are similar to those that reduce colonization resistance and intestinal infections. Much attention is paid to the presence of the association of intestinal microbiome — sugar-lowering drugs. The data on the role of the intestinal microbiome as the main target of metformin are presented. In addition, metformin has been shown to increase *Akkermansia muciniphila*, which is known to be correlated with obesity, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, and inflammation, and to increase lactobacilli in the upper small intestine, which will undoubtedly contribute to its antidiabetic effect. Metformin has been shown to regulate numerous metabolic pathways by interacting with the intestinal microbiota and partially eliminate dysbacteriosis caused by type 2 diabetes, and changes in the population of microorganisms that multiply with metformin are closely related to its efficacy and tolerability. With regard to other antidiabetic drugs (glitazones, alpha-glucosidase inhibitors, DPP-4 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists), it has also been shown that one of their main effects is the elimination of dysbacteriosis by including bacterial nutrient changes. and the length of stay of carbohydrates in the intestine, which also emphasizes their relationship with the intestinal microbiome. It is also noted that lactobacilli have inhibitory activity against DPP-4 inhibitors. In this aspect, measures aimed at modifying the microbiome and especially probiotics, prebiotics and antibiotics may be of particular interest, as their use can significantly change the pharmacokinetics of drugs. It is noteworthy that the pattern of intestinal microbiome observed during treatment with liraglutide is the complete opposite of what is characteristic of the metabolic syndrome. The article shows that statin intake is also associated with changes in the intestinal microbiome and hypothesizes that the response of low-density lipoprotein cholesterol to statins may be due to the activity of bacteria containing bile hydrolases. It is also noted that the intestinal microbiota can have a significant effect on the metabolism of psychoactive drugs by modulating intestinal permeability with subsequent effects on their absorption, and on the other hand taking this group of drugs leads to significant changes in intestinal microbiome. As a result, it is concluded that today it is very important and promising to study the interaction of intestinal microbiome and the most widely used drugs for the application of methods of modulation of intestinal microbiome to optimize the effectiveness of treatment of many diseases.

**Keywords:** intestinal microbiome, drugs, pharmacogenomics.

### Контактна інформація

Фадєєнко Галина Дмитрівна, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф.,  
директор Національного інституту терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України,  
зав. відділу вивчення захворювань органів травлення і їхньої коморбідності з неінфекційними захворюваннями  
E-mail: therapy@amnu.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 1 червня 2022 р.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

■ Фадєєнко Г. Д., Гріднев О. Е., Гріднева С. В. Чи впливають лікарські засоби з метаболічною дією на кишкову мікробіоту: Огляд літератури // Сучасна гастроентерологія. — 2022. — № 1–2. — С. 37–47. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-1-37>.

■ Fadiencko GD, Gridnyev OE, Gridneva SV. If drugs with metabolic action affect the intestinal microbiota. Literature review [in Ukrainian]. Modern Gastroenterology. 2022;1-2:37-47. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-1-37>.

С. М. Ткач<sup>1</sup>, Н. В. Харченко<sup>2</sup>, А. Е. Дорофеев<sup>2</sup><sup>1</sup>Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, Київ

# Можливі чинники, що визначають ефективність трансплантації фекальної мікробіоти. Огляд літератури та власні дані

Нині трансплантацію фекальної мікробіоти (ТФМ) розглядають як одну із найефективніших терапевтичних процедур для лікування псевдомембранозних колітів, асоційованих з інфекцією *Clostridium difficile*, що рецидивують, та деяких інших кишкових і позакишкових захворювань, пов'язаних із кишковим дисбіозом. Дослідження, проведені останнім часом, дають підставу припустити, що успіх ТФМ значною мірою залежить від мікробної різноманітності та складу донорського випорожнення. Запропоновано концепцію існування так званих супердонорів ТФМ, до яких відносять осіб, ТФМ від яких супроводжується високою ефективністю. Розглянуто інші можливі механізми та чинники, що впливають на успіх ТФМ, зокрема характер і тяжкість патології, що лікується, кратність процедур, якість та кількість донорського матеріалу, проведення ТФМ від одного або кількох донорів тощо. Представлені власні дані щодо ефективності ТФМ від «супердонорів» у 86 хворих із різними кишковими захворюваннями. Вперше в Україні проведено порівняльне вивчення ефективності ТФМ у 28 осіб із легким та середньотяжким неспецифічним виразковим колітом, у 8 із хворобою Крона та у 40 із постінфекційним синдромом подразненої кишки з діареєю. Усі ТФМ проводили шляхом введення донорського матеріалу в купол сліпої кишки під час колоноскопії. Клінічну ефективність щодо індукції ремісії протягом 2 міс після ТФМ відзначено у 17 (60,7%) хворих на неспецифічний виразковий коліт і 4 (50,0%) пацієнтів із хворобою Крона. Ефективність ТФМ від тих самих супердонорів у 27 (67,5%) хворих із синдромом подразненої кишки з діареєю була дещо вищою. Відзначено клінічне поліпшення у вигляді зменшення абдомінального болю, діарейного синдрому, здуття живота та поліпшення загального стану. Розглянуто також можливість прогнозу ефективності ТФМ за допомогою мікробного та метаболічного профілю, мікробні взаємодії, пов'язані з ефективністю ТФМ, чинники, які впливають на віддалені наслідки ТФМ, нові персоналізовані підходи до ТФМ, що дадуть у майбутньому застосовувати ТФМ цілеспрямованіше.

**Ключові слова:** трансплантація фекальної мікробіоти, ефективність при кишкових захворюваннях, кишковий дисбіоз.

У кишечнику людини мешкає величезне та різноманітне мікробне співтовариство, що називається кишковою мікробіотою (КМ), так само унікальне для людини, як і відбитки її пальців [26]. Незважаючи на індивідуальні відмінності, склад та функціональність КМ тісно пов'язані зі здоров'ям господаря, виконуючи спеціалізовані функції з перетравлення їжі, енергетичного обміну, імунного розвитку і захисту макроорганізму [12]. Склад КМ визначається як генетичними чинниками, так і впливом

чинників довкілля завдяки безперервному процесу, який починається під час внутрішньоутробного розвитку і триває протягом усього життя людини. У здорового дорослого індивіда бактеріальна популяція в кишечнику складається переважно з представників строго анаеробних філотипів *Firmicutes* та *Bacteroidetes* при значно меншій кількості *Proteobacteria* і *Actinobacteria* [12, 26].

Оскільки двох ідентичних КМ практично не існує, визначення того, що таке здоровий кишковий мікробіом, залишається незрозумілим [10]. Незважаючи на це, загально визнано, що наявність стабільної та різноманітної КМ корелює зі

здоровим її станом [8]. Зміна КМ, пов'язана з такими негативними функціональними наслідками кишкової фізіології, як локальне або дифузне запалення або порушення внутрішньопорожнинних метаболічних процесів, має назву «кишковий дисбіоз», що характеризується зазвичай низьким мікробним розмаїттям [26].

Численні дослідження кишкового дисбіозу показали, що він часто асоціюється із широким спектром захворювань людини, зокрема алергією, астмою, запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК), синдромом подразненого кишечника (СПК), ожирінням, захворюваннями печінки, серцево-судинними та іншими захворюваннями [29, 38]. Однак доказів того, що кишковий дисбіоз може бути безпосередньою причиною розвитку цих станів, недостатньо, за винятком експериментальних даних щодо ожиріння та ЗЗК.

Вивчення причинної ролі КМ при багатьох захворюваннях сприяло розробці цільових терапевтичних підходів до зміни мікробного складу. Найефективнішим з них є трансплантація фекальної мікробіоти (ТФМ), що може зменшувати або усувати кишковий дисбіоз за допомогою глибокого та стійкого впливу на КМ [21, 22]. ТФМ розглядають як різновид неочищеної бактеріотерапії, при якій з метою лікування різноманітне мікробне співтовариство кишечника здорового донора переносять у кишечник реципієнта за допомогою колоноскопії, назоєюнального зонда, клізм, що утримують, або ковтання спеціальних капсул [21].

Визначення клінічної ефективності ТФМ насамперед асоціюється з позитивною терапевтичною відповіддю реципієнта. Проте з мікробіологічного погляду успіх ТФМ також може бути зумовлений зміною профілю КМ реципієнта у бік профілю здорового донора. На думку багатьох дослідників, на першому етапі необхідне приживлення донорського трансплантату та позитивні зміни з боку місцевого коменсального бактеріального співтовариства, на другому відбувається безпосереднє клінічне поліпшення [22].

### Можливі чинники ефективності трансплантації фекальної мікробіоти

Ефективність ТФМ, імовірно, насамперед залежить від мікробного складу, якості та кількості донорського матеріалу (від одного або кількох донорів; звичайний здоровий донор чи супердонор), способу його введення, патології та попереднього лікування, поширеності процесу і тяжкості перебігу, кратності процедур, інших чинників. Невідомо, які саме мікроорганізми чи мікробні компоненти опосередковують терапевтичний

ефект ТФМ у хворих із захворюваннями кишки, тому дослідження у цьому напрямі тривають.

Ключовим компонентом успіху ТФМ є вибір донора [38]. Проводять клінічний скринінг донорів, щоб переконатися, що вони не містять жодних трансмісивних патогенних мікроорганізмів чи хвороб [7, 24, 38]. Перелік рекомендацій щодо відбору донорів можна знайти в опублікованих Європейських клінічних рекомендаціях щодо ТФМ та інших консенсусах [2]. Донори постфактум зазвичай описують як ефективні чи неефективні з погляду їхньої здатності сприяти успіху ТФМ. Порівняння профілів КМ різних донорів показало, що надійним предиктором успіху ТФМ є різноманітність донорської КМ [7]. На успіх ТФМ також впливають інші чинники, зокрема генетичні та екологічні. Порівняно недавно було запропоновано термін «супердонор» для опису індивідумів, випорожнення яких дає значно успішніші результати ТФМ порівняно з іншими донорами. Очевидно, такий підхід у майбутньому неминуче спричинить відмову від концепції «одне випорожнення підходить усім» [39].

Безумовно, ефективність ТФМ також залежить від патології, для лікування якої її застосовують. Нині основним і єдиним офіційно затвердженим FDA США показанням для ТФМ є псевдомембранозний коліт (ПМК), спричинений інфекцією *C. difficile* – патогенним мікроорганізмом, який у здорових осіб пригнічується коменсальною КМ [2, 14, 21, 22]. Однак при зменшенні різноманітності КМ, наприклад, після курсу антибіотикотерапії, колонізаційна резистентність коменсальної мікробіоти порушується. У цьому випадку *C. difficile* потенційно може безперешкодно розмножуватися, продукуючи ентеротоксини, що призводить до тяжкого запалення кишечника та стійкої діареї. Хоча це нелогічно, але інфекція *C. difficile* лікується насамперед антибіотиками, які ефективні у близько 80% пацієнтів, але у решти осіб навіть після успішної антибіотикотерапії виникає рецидив хвороби. ТФМ – це новий підхід до лікування рецидивної інфекції *C. difficile*, який дає змогу відновити коменсальну КМ, що сприяє інгібуванню росту *C. difficile* [3].

У міжнародних рекомендаціях наголошується, що використання фекальної мікрофлори від здорового донора до реципієнта при ПМК може відновлювати здорову мікробну флору в ураженій товстій кишці, що сприяє повному усуненню симптоматики [2, 14, 21, 22]. Недавній систематичний огляд та метааналіз застосування ТФМ для лікування *C. difficile* (30 серій випадків та 7 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД)) виявили її 92% ефективність [34]. Мікробний

аналіз, проведений у пацієнтів із *C. difficile* до та після ТФМ, підтвердив, що ТФМ здатна швидко відновити мікробну різноманітність до донороподібних пропорцій [16, 17, 20, 30]. У двох відкритих РКД ТФМ при ПМК продемонструвала значно кращі результати лікування порівняно з ванкомицином (ефективність 94 і 90 % та 31 і 26 % відповідно), тому ці дослідження було призупинено [16]. У всіх дослідженнях ТФМ продемонструвала відмінну безпечність принаймні у найближчий період після процедури, оскільки лише у кількох публікаціях повідомлено про незначні побічні ефекти. Хоча теоретично при ТФМ можлива передача потенційно небезпечних мікроорганізмів, які протягом десятиліть не виявляли активності, цю можливість слід розглядати в контексті сприятливого співвідношення ризик — користування, оскільки ТФМ є найефективнішим методом лікування ПМК і життєво важливою терапією для таких хворих. У зв'язку з цим рекомендується широкое впровадження ТФМ у клінічну практику для лікування як тяжкої, так і легкої форми ПМК.

Нами вперше в Україні проведено вивчення ефективності ТФМ у хворих із рецидивом ПМК, спричиненим інфекцією *C. difficile*. Під спостереженням перебувало 10 хворих на ПМК, рецидив якого виник протягом 1,0–1,5 міс (у середньому — через  $25,5 \pm 12,4$  днів) після першого ефективного лікування ванкомицином (125 мг 4 рази на добу перорально протягом 10–14 днів). Усім хворим проведено одноразову ТФМ від здорових неспоріднених донорів. Жодних серйозних побічних явищ не відзначено. Клінічний ефект у вигляді зникнення або значного зменшення діареї, нормалізації загального стану і температури тіла зареєстровано у 9 (90,0 %) пацієнтів. Усі ТФМ проводили шляхом введення донорського матеріалу в купол сліпої кишки під час колоноскопії. При спостереженні за хворими протягом 2 міс жодного рецидиву не відзначено.

Згідно з даними метааналізу, за результатами ТФМ при лікуванні ПМК суттєвої різниці між обраним пацієнтом та анонімними здоровими донорами немає [16]. Використання як споріднених, так і неспоріднених донорів для ТФМ забезпечило відмінні показники у лікуванні ПМК у кількох РКД і великих серіях випадок — контроль [17, 20, 30]. Однак рандомізованих досліджень, які б порівнювали зазначені категорії донорів, не проведено. Використання неспоріднених здорових донорів може бути корисним у центрах ТФМ з великою кількістю пацієнтів для задоволення потреб у цьому виді лікування. Доступність банку випорожнень у цих центрах має важливе значення.

Вибір донора (родич, чоловік або дружина, анонімний волонтер) на клінічну ефективність ТФМ, імовірно, не впливає [2, 14, 21, 22]. Специфічних для донорів ефектів у великому когортному дослідженні з участю 1999 пацієнтів з *C. difficile* і 28 донорів ТФМ не виявлено [30]. Загалом ТФМ, імовірно, є безпечним та ефективним засобом для відновлення КМ у ситуаціях, коли надмірний ріст певного патогену призводить до зменшення різноманітності та чисельності популяції коменсальних мікроорганізмів, тобто до розвитку тяжкого кишкового дисбіозу.

Є багато повідомлень про поліпшення після ТФМ перебігу інших захворювань ШКТ, а саме СПК, ЗЗК, хронічного закрепку, антибіотико-асоційованої діареї (ААД). Порівняно з інфекцією *C. difficile*, клінічна ефективність ТФМ при цих захворюваннях була значно меншою, а відгуки пацієнтів значно варіювали, що, ймовірно, відображує багатогранний етіопатогенез цих порушень. Є також багато даних про можливу ефективність ТФМ при деяких позакишкових захворюваннях (захворювання печінки, неврологічні хвороби (хвороба Паркінсона, розсіяний склероз), ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, метаболічні порушення (ожиріння, цукровий діабет) та захворювання дитячого віку) [14, 21, 22].

За даними систематичного огляду з метааналізом S. P. Costello та співавт. (2017), проведення ТФМ сприяло індукції ремісії неспецифічного виразкового коліту (НВК) у 24–32 % хворих порівняно з 5–20 % при традиційній терапії, клінічну ремісію відзначено відповідно у 39–55 та 20–24 % випадків [5]. Ці дані підтвердили результати інших досліджень [4, 9, 28, 31–33, 35]. Проведено кілька проспективних і контрольованих досліджень ефективності ТФМ при СПК. Так, у Норвегії 90 пацієнтів із СПК з діареєю (СПК-Д) або СПК змішаного типу (СПК-Зм) були сліпо рандомізовані (2:1) на групи, які отримували ТФМ або плацебо. Через 3 міс клінічне поліпшення відзначено у 43 % пацієнтів у групі плацебо та 65 % — у групі ТФМ (змішаний матеріал від двох донорів) [15]. Т. Holvoet та співавт. обстежили 64 пацієнтів із СПК без запора [3]. Пацієнти наосліп були рандомізовані (2:1) на дві групи: ТФМ від двох донорів (шляхом колоноскопії) або ТФМ власних фекалій (контрольна група). У групі ТФМ від донорів спостерігали значне зменшення дискомфорту, абдомінального болю та здуття на відміну від контрольної групи. При аналізі мікробіому виявлено, що у пацієнтів з ефективною ТФМ була вищою базова концентрація *Streptococcus* та різноманітніша КМ, ніж у невідповідачів [13]. S. I. Halkjær та співавт. вивчали ефективність



ТФМ у капсулах порівняно з плацебо при СПК [11]. Хоча у пацієнтів, які отримували ТФМ у капсулах, була більшою мікробна різноманітність, симптоматичне поліпшення траплялося частіше у пацієнтів групи плацебо. Подвійне сліпе рандомізоване плацебоконтрольоване вивчення ефективності ТФМ у капсулах у хворих на СПК-Д проведено J. С. Aroniadis та співавт. у 3 центрах у США [1]. Пацієнтів за допомогою комп'ютера рандомізували на дві групи, які отримували 75 капсул з донорським випорожненням (кожна містила 0,38 г донорського випорожнення) або 75 капсул плацебо протягом трьох послідовних днів (по 25 капсул на добу). Ефективність лікування, оцінена через 12 тиж за індексом тяжкості СПК, в обох групах статистично значущо не відрізнялася. На підставі цього автори дійшли висновку, що ефективність ТФМ у хворих на СПК потребує подальшого вивчення.

Ключовим моментом для проведення ТФМ є підготовка фекального матеріалу. Кількість використаного фекального матеріалу варіює у різних дослідженнях, але у більшості з них використовують від 30 до 50 г фекалій [2, 21, 22]. Маса випорожнення є дуже ненадійною мірою кількості КМ. Мікробний вміст у випорожненні значно відрізняється у різних осіб і навіть у різних пробах. Експерти рекомендують використовувати фекальний матеріал і стерильний сольовий розчин (0,9%) у співвідношенні 1:5 (30 г фекалій розводять у 150 мл фізіологічного розчину). Після гомогенізації тверді речовини мають бути вилучені з використанням марлі, чайного фільтра або аналогічного пристрою, а суспензію бажано вилити в стерильний контейнер. Порівняльні РКД виявили аналогічну ефективність у лікуванні ПМК ТФМ, проведеної зі свіжими та замороженими фекальними зразками [2, 21, 22]. Перед заморожуванням у свіжі фекалії додають гліцерин до концентрації 10%, що захищає мікробні клітини від ушкоджень, спричинених заморожуванням [19]. Кінцева суспензія має бути чітко маркована (з використанням кодів, аналогічних таким при трансплантації крові та тканини) і зберігатися за температури  $-80^{\circ}\text{C}$ . Зберігання за температури  $-20^{\circ}\text{C}$  також можливе, але його слід уникати, оскільки це дає змогу деяким ферментам зберігати активність, що може призвести до деградації чутливих мікробних популяцій. У день фекальної інфузії суспензію розморожують на теплій ( $37^{\circ}\text{C}$ ) водяній бані. Після розморожування для отримання бажаного об'єму суспензії додають сольовий розчин. Фекальний розморожений матеріал слід вводити протягом 6 год. Оскільки мікробні

клітини чутливі до розморожування, слід уникати повторного заморожування та розморожування, а заморожені зразки мають бути приготовані у дозі, необхідній для процедури ТФМ [19].

Ефективність ТФМ також може залежати від шляху введення донорського матеріалу. У клінічній практиці застосовують різні шляхи доставки фекалій — за допомогою колоноскопії, клізми або введення через верхні відділи шлунково-кишкового тракту (через робочий канал гастроскопа, назогастральний або назоеюнальний зонд). Багато систематичних оглядів і метааналізів показали, що найбільш ефективним та безпечним методом введення фекального трансплантата є колоноскопія [2, 14, 21, 22]. Залежно від загального стану реципієнта 200–500 мл фекальної суспензії, отриманої з 20–100 г фекалій, можуть бути безпечно доставлені крізь робочий канал колоноскопа як у праві (переважно), так і в ліві відділи товстої кишки. При використанні колоноскопа реципієнти отримують звичайну підготовку поліетиленгліколем для колоноскопії [2]. ТФМ можна також проводити за допомогою клізми. При цьому пацієнтам слід утримувати отриманий матеріал протягом не менше 30 хв і залишатися в положенні на спині, щоб мінімізувати можливу дефекацію. Фекальна суспензія також може бути доставлена крізь робочий гастроскопічний канал, назогастральну, назоеюнальну або гастростомічну трубку. Після цього пацієнти мають перебувати у вертикальному положенні протягом 4 год після інфузії, щоб запобігти аспірації. ТФМ є безпечною процедурою навіть у пацієнтів з ослабленим імунітетом та у критично хворих незалежно від шляху доставки. У разі тяжких станів перевагу слід віддавати клізмі. Частота серйозних побічних ефектів у реципієнтів, які отримали фекальний трансплантат через верхні відділи шлунково-кишкового тракту, дещо вища [2]. Так, повідомлялося про розвиток у деяких пацієнтів лихоманки і аспіраційної пневмонії через нудоту та блювання. У дослідженні P. Moayyedi та співавт. 15 пацієнтів з НВК повідомили про 15 ректальних абсцесів після введення інфузії за допомогою клізми [28].

За потреби ТФМ можна проводити повторно, особливо у разі невдачі лікування або клінічного рецидиву ПМК [16, 17, 20, 30]. Успіх ТФМ також може залежати від кількості доставленої фекальної суспензії, яку можна збільшити за рахунок множинних повторних інфузій [18]. Чинниками, що негативно впливають на результат ТФМ, можуть бути малий об'єм донорських випорожнень, тяжкий коліт і/або лікування антибіотиками, що триває. У разі невдалої чи неповної клінічної відповіді рекомендується використовувати

фекальний матеріал від іншого донора. Вважається, що, крім ПМК, повторне застосування ТФМ при ЗЗК підвищує ймовірність успіху, але переконливі докази цього відсутні [14, 21, 22].

При задовільному стані пацієнта ТФМ проводять в амбулаторних умовах [2]. Тривалість періоду спостереження після ТФМ не визначено, оскільки вона залежить від шляху доставки, супутньої патології та загального стану пацієнта. Найчастішими короткочасними побічними ефектами після ТФМ при ПМК були діарея, спазми в животі, відригування, запор, лихоманка, а також грамнегативна бактеріємія та перфорація [2, 8, 10, 12, 14, 21, 22, 26, 29, 38]. При ЗЗК часто відзначали діарею, здуття живота, спазми, лихоманку та посилення захворювання [28]. Періодичність і тривалість спостереження за несприятливими подіями після ТФМ не визначені, оскільки для цього потрібні додаткові клінічні та аналітичні дані. Є повідомлення про поодинокі випадки збільшення маси, розвиток периферичної нейропатії, хвороби Шегрена, ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури та ревматоїдного артрити [14].

Згідно з рекомендаціями, пацієнти, яким проведено ТФМ, мають перебувати під наглядом щонайменше 8 тиж. Критеріями відповіді на лікування є клінічне поліпшення, а саме зниження частоти випорожнень і поліпшення консистенції випорожнень, поліпшення інших параметрів тяжкості захворювання (лабораторних параметрів, радіологічних та/або ендоскопічних даних). Повторне виконання тесту на *C. difficile* зазвичай не рекомендується, оскільки токсини можуть зберігатися протягом кількох тижнів [2]. Як і при інших технічних медичних процедурах перед виконанням ТФМ потрібен період спеціального навчання. Тому лікарі, які збираються впровадити ТФМ у своєму центрі, мають пройти попередню підготовку, зокрема клінічну (вибір донорів та пацієнтів), мікробіологічну (підготовка свіжого та замороженого фекального матеріалу), проведення процедури за допомогою різних шляхів доставки (клізма, колоноскопія, назодуоденальний/назоєюнальний зонд), моніторингу пацієнтів після ТФМ.

### **Ефективність трансплантації фекальної мікробіоти із залученням «супердонора»**

Першим дослідженням, у якому зареєстровано ефект «супердонора», було рандомізоване контрольоване дослідження ефективності ТФМ для індукції клінічної ремісії у 75 пацієнтів з активним НВК, які отримували щотижневі клізми, що містять фекальний матеріал і воду (плацебо)

протягом 6 тиж [28]. Показано, що через 7 тиж ефективність ТФМ перевищувала таку плацебо. Досягнуто значно вищих показників ендоскопічної та клінічної ремісії (24 та 5 % відповідно). Із 9 пацієнтів з ремісією, 7 отримали ТФМ від одного і того самого донора. Зроблено висновок, що успіх ТФМ насамперед залежить від донора.

Нами вперше в Україні проведено порівняльне вивчення ефективності ТФМ у 28 осіб із легким та середньотяжким НВК, 8 — із хворобою Крона (ХК) та 40 — із постінфекційним СПК-Д. Усі хворі із ЗЗК отримували базисну терапію 5-аміносаліцилатами, яку продовжували після проведення одноразової ТФМ від двох здорових супердонорів, чий фекальний матеріал попередньо був нами ефективно використаний у хворих на ПМК. Усі ТФМ проводили шляхом введення донорського матеріалу в купол сліпої кишки під час колоноскопії. Клінічну ефективність щодо індукції ремісії протягом 2 міс після ТФМ відзначено у 17 із 28 (60,7 %) хворих на НВК та 4 із 8 (50,0 %) пацієнтів із ХК.

Ефективність ТФМ від тих самих супердонорів у хворих на СПК-Д була трохи вищою: клінічне поліпшення у вигляді зменшення абдомінального болю, діарейного синдрому, здуття живота та поліпшення загального стану спостерігали у 27 із 40 (67,5 %) осіб. Індукцію ремісії у хворих із легким та середньотяжким НВК, які отримували лише традиційну базисну терапію 5-аміносаліцилатами в аналогічних дозах, відзначено у 14 із 30 (46,7 %) пацієнтів ( $p < 0,01$ ), у хворих на СПК-Д, що отримували лише базисну терапію лоперамідом, спазмолітиком, рифаксиміном і пробіотиком, — у 17 із 30 (56,6 %). На жаль, усі дослідження були відкритими і в жодному випадку плацебо не застосовували.

Останніми роками припустили, що показники ремісії можуть бути поліпшені шляхом поєднання (змішування) випорожнень кількох донорів, що підвищує шанси на те, що пацієнт отримає ефективний матеріал. Цей підхід до об'єднання випорожнень був досліджений на австралійській когорті із 85 пацієнтів з НВК легкого та середнього ступеня тяжкості у РКД (поки що найбільше) [18]. Замість того, щоб проводити ТФМ лише від одного донора, пацієнтам у групі лікування вводили фекальну суміш, яка містила матеріал від 7 донорів, сподіваючись, що донор-залежні ефекти з більшою ймовірністю будуть реалізовані. Крім того, була прийнята набагато інтенсивніша програма дозування з початковим проведенням ТФМ за допомогою колоноскопії, після якої проводили фекальні клізми (п'ять разів на тиждень) протягом 8 тиж. Незважаючи на багатодонорний

та інтенсивний підхід до дозування, показники клініко-ендоскопічної ремісії після ТФМ (27% порівняно з 8% при плацебо,  $p = 0,02$ ) були аналогічними тим, про які повідомлено раніше. Однак було показано, що об'єднана суміш випорожнень має більшу мікробну різноманітність, ніж окреме випорожнення, а подальший аналіз різних партій випорожнень виявив, що «супердонорський» ефект, імовірно, пов'язаний лише з одним донором. Зокрема у пацієнтів, які отримували фекальний матеріал від цього донора, спостерігалася вища частота ремісії, ніж у тих, кому фекальний матеріал від «супердонора» не застосовували (37 і 18% відповідно) [18].

### **Можливість прогнозування ефекту «супердонора» за допомогою мікробного та метаболічного профілювання**

Щоб чіткіше зрозуміти різну відповідь пацієнтів на ТФМ та виявити донор-залежні ефекти, у низці досліджень проведено мікробне профілювання донорів і реципієнтів до та після ТФМ [9, 33]. Незважаючи на відсутність досліджень за участю великих когорт, виявлено ключову особливість: важливу роль у терапевтичному успіху ТФМ відіграє мікробна різноманітність фекального матеріалу донора [38]. Послідовно показано, що у реципієнтів з успішною ТФМ спостерігається значне збільшення різноманітності КМ, склад якої зазвичай зміщується у бік профілю донора [14]. У тих, хто досягав клінічної відповіді на ТФМ (респондери), була більшою мікробна різноманітність порівняно з пацієнтами без клінічної відповіді (нереспондерів). Показано, що саме мікробна різноманітність донора випорожнень є одним з найбільш значущих чинників, які впливають на результати ТФМ [6, 23, 25, 27, 36, 38].

Також вивчено склад КМ, який корелював з клінічною ефективністю ТФМ у хворих на ЗЗК [33, 35, 38]. Установлено, що лише кластери *Clostridium* IV і XIVa послідовно асоціювалися з позитивною відповіддю пацієнтів на ТФМ [6, 9, 27]. Ці кластери є неформальними групами бактерій, які переважно містять роди із родин *Ruminococcaceae* і *Lachnospiraceae* відповідно. Показано, що відносна чисельність специфічних родів у цих кластерах (наприклад, *Roseburia*, *Oscillibacter*, *Blautia*, *Dorea*) у респондерів після ТФМ збільшувалася. Зроблено висновок, що донори випорожнень, які багаті на специфічні члени кластерів *Clostridium* IV і XIVa, є предикторами стійкої відповіді на ТФМ у пацієнтів із ЗЗК [9, 35]. Вартий уваги той факт, що КМ від супердонора, ідентифікований раніше Р. Моауеді

та співавт., також багатий на представників родин *Ruminococcaceae* і *Lachnospiraceae* [28].

### **Мікробні взаємодії, що впливають на ефективність трансплантації фекальної мікробіоти**

Приживлення фекального трансплантата передбачає інтеграцію отриманих від донора/донорів штамів у мікробне співтовариство кишечника реципієнта. Вважають, що найважливішими чинниками, що прогнозують приживлення донорського матеріалу при ТФМ, є таксономічна ідентичність і чисельність бактеріальних штамів як у донора, так і у реципієнта до проведення ТФМ. Наприклад, за даними метагеномного секвенування, нові штами донорських мікроорганізмів мали вищу ймовірність приживлення, якщо реципієнт мав ці види до трансплантації [24, 36, 38]. Це дає підставу припустити, що відмінності у приживленні донорської мікробіоти у різних індивідів можуть бути пов'язані з несумісністю певних штамів донора та реципієнта ТФМ. Імовірно, мікробні взаємодії відіграють важливу роль у приживленні донорського матеріалу, що може пояснити, чому різні реципієнти після проведення ТФМ від одного донора не мають ідентичного профілю КМ.

### **Чинники, які можуть впливати на довгострокові наслідки трансплантації фекальної мікробіоти**

Можна стверджувати, що ефективна ТФМ потребує як успішного приживлення трансплантованої мікробіоти в кишечнику реципієнта, так і збереження отриманого мікробного профілю для тривалого терапевтичного ефекту. Відомо, що зміни мікробіоти, спричинені ТФМ, після цієї процедури можуть зберігатися від кількох днів до кількох років [23]. Так, дослідження ефективності ТФМ у хворих з рецидивною *C. difficile* показало, що, незважаючи на короткочасну початкову подібність профілей мікробіоти кишечника донора та реципієнта, через рік після ТФМ досягнуті зміни були значно нівельовані [39]. З іншого боку, у дослідженні Р. Моауеді та співавт. у 8 із 9 пацієнтів з НВК, які перебували на стадії ремісії на 7-й тиждень після ТФМ, ремісія зберігалася через рік після процедури без будь-яких випадків рецидиву [28]. Хоча мікробіомного аналізу в цих пацієнтів під час спостереження не проводили, можна припустити, що їхня трансплантована мікробіота протягом усього дослідження залишалася стабільною.

Крім генетичних відмінностей між донором та реципієнтом, на довгострокову ефективність ТФМ можуть впливати дієта та несприятливі

впливи, зокрема використання антибіотиків. Багато авторів вважають, що відмінність від мікробного профілю кишечника донора, яка повільно відбувається, навряд чи може призвести до рецидиву захворювання, на відміну від будь-яких екстремальних впливів (наприклад, антибіотикотерапія) на коменсальну КМ. Відомо, що дієта відіграє важливу роль у формуванні КМ, що розвивається, як у дитячому, так і в зрілому віці, оскільки надає коменсальним мікроорганізмам субстрати, необхідні для їхнього розмноження та виживання [37]. Показано, що швидка зміна раціону харчування, наприклад, перехід від змішаної до вегетаріанської дієти може кардинально змінити склад КМ протягом 24 год. Крім того, дієта може мати вирішальне значення у забезпеченні організму достатньою кількістю клітковини, необхідної для підтримки росту бактерій, що продукують бутират. Тому підтримка трансплантованого мікробіому за допомогою раціональної дієти може бути корисним доповненням до чинних протоколів ТФМ [37].

### Персоніфікований підхід до трансплантації фекальної мікробіоти

Як відомо, кишковий дисбіоз є загальним терміном для нездорового чи незбалансованого кишкового співтовариства, але його виразність і вияви у різних осіб значно відрізняються. Тому не дивно, що пацієнти по-різному реагують на ТФМ. У міру отримання більшої кількості клінічних та бактеріологічних даних, пов'язаних із ТФМ, стає ясно, що «одне випорожнення не підходить усім» при лікуванні хронічних захворювань, асоційованих з кишковим дисбіозом. Так само вибір донорів, який ґрунтується лише на клінічних посібниках зі скринінгу, не гарантує успіху ТФМ. Імовірно, що реакція пацієнта на ТФМ залежить переважно від здатності донорської мікробіоти усувати у реципієнта специфічні метаболічні порушення, пов'язані з конкретним фенотипом захворювання. Якщо це дійсно так, то новим методом може бути зіставлення пари «донор—реципієнт», при якому пацієнта обстежують для виявлення функціональних порушень, характерних для мікробіому. Потім отримані дані можна порівняти з даними конкретного донора ТФМ, випорожнення якого багате на таксони, що потенційно можуть впливати на метаболічні процеси, які потрібно відновити. Скринінг імунної толерантності також буде

корисним для зменшення впливу несумісності пари «донор—реципієнт», зумовленої основними відмінностями вроджених імунних реакцій.

Альтернативний підхід до зіставлення пари «донор—реципієнт» може полягати в призначенні селективної (прецизійної) ТФМ, близької до пробіотиків, при якій пацієнту вводять певну суміш бактерій, що раніше вже демонстрували корисні для усунення хвороби властивості (наприклад, підвищення вироблення бутирату в запальних умовах). Забезпечення пацієнтів із ЗЗК цільовим препаратом на основі мікробіоти, що містить лише продуценти бутирату, було б логічною, безпечною та потенційно кращою для пацієнта альтернативою трансплантації всього калу. Такий підхід вивчали лише при лікуванні *C. difficile*-асоційованого коліту, але односторонніх результатів не отримано.

### Висновки

Незважаючи на те, що ТФМ має багату і давню історію, нині вона перебуває в «зародковому стані», особливо щодо розуміння механізмів її впливу. Відсутність великих рандомізованих контрольованих клінічних випробувань ТФМ для лікування хронічних захворювань призвела до того, що багато емпіричних спостережень (наприклад, існування «супердонорів» ТФМ), не отримали переконливого підтвердження. Однак різко зросла кількість невеликих досліджень, що підтверджує думку про те, що вибір донора відіграє ключову роль у досягненні успішного результату ТФМ при захворюваннях, не пов'язаних з *C. difficile*. На виявлення різних чинників, що сприяють успіху ТФМ, витрачено значні зусилля та засоби. У широкому сенсі висока різноманітність КМ, особливо у донора, мабуть, найкраще прогнозує реакцію пацієнта на проведення ТФМ. Ефективність ТФМ, імовірно, залежить від здатності донора забезпечити реципієнту необхідні таксони, здатні відновити метаболічний дефіцит, характерний для певного захворювання. Подальше вивчення мікробіологічних і метаболічних особливостей «супердонорів» сприятиме розробці вдосконалених складів для ТФМ, що дасть змогу стандартизувати терапію та зменшити варіабельність реакції пацієнта. Подальша оптимізація протоколів ТФМ, зокрема перехід на застосування капсул, дасть зручнішу для пацієнтів альтернативу існуючим схемам лікування багатьох захворювань, асоційованих з кишковим дисбіозом.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — С. Т.; збір та опрацювання матеріалу — С. Т., А. Д.; написання тексту — С. Т., Н. Х.; редагування — Н. Х., А. Д.



## Список літератури

- Aroniadis O.C., Brandt L.J., Oneto C., Feuerstadt P., Sherman A., Wolkoff A.W. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fecal microbiota transplantation capsules (FMTc) for the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) // *Gastroenterology*. — 2018. — 154. — S-154–S-155. doi: 10.1016/S0016-5085 (18)30932-6.
- Cammarota G., Ianiro G., Tilg H., Rajilić-Stojanović M., Kump P., Satokari R. et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice // *Gut*. — 2017. — 66. — P. 569–580. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313017.
- Cammarota G., Masucci L., Ianiro G., Bibbà S., Dinio G., Costamagna G. et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2015. — 41. — P. 835–843. doi: 10.1111/apt.13144.
- Conceição-Neto N., Deboutte W., Dierckx T., Machiels K., Wang J., Yinda K.C. et al. Low eukaryotic viral richness is associated with faecal microbiota transplantation success in patients with UC // *Gut*. — 2018. — 67. — P. 1558–1559. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315281.
- Costello S.P., Soo W., Bryant R.V., Jairath V., Hart A.L., and Andrews J.M. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2017. — 46. — P. 213–224. doi: 10.1111/apt.14173.
- DeFilipp Z., Peled J.U., Li S., Mahabamunuge J., Dagher Z., Slingerland A.E. et al. Third-party fecal microbiota transplantation following allo-HCT reconstitutes microbiome diversity // *Blood Adv.* — 2018. — 2. — P. 745–753. doi: 10.1182/bloodadvances.2018017731.
- Ding C., Fan W., Gu L., Tian H., Ge X., Gong J. et al. Outcomes and prognostic factors of fecal microbiota transplantation in patients with slow transit constipation: results from a prospective study with long-term follow-up // *Gastroenterol. Rep.* — 2018. — 6. — P. 101–107. doi: 10.1093/gastro/gox036.
- Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N., Purdom E., Dethlefsen L., Sargent M. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science*. — 2005. — 308. — P. 1635–1638. doi: 10.1126/science.1110591.
- Fuentes S., Rossen N.G., van der Spek M.J., Hartman J.H., Huuskonen L., Korpela K. et al. Microbial shifts and signatures of long-term remission in ulcerative colitis after faecal microbiota transplantation // *ISME J.* — 2017. — 11. — P. 1877–1889. doi: 10.1038/ismej.2017.44.
- Goodrich J.K., Waters J.L., Poole A.C., Sutter J.L., Koren O., Blekhan R. et al. Human genetics shape the gut microbiome // *Cell*. — 2014. — 159. — P. 789–799. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.053.
- Halkjær S.I., Christensen A.H., Lo B.Z. S., Browne P.D., Günther S., Hansen L.H. et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study // *Gut*. — 2018. — 67. — P. 2107–2115. doi: 10.1136/gutjnl-2018-316434.
- Hall A.B., Tolonen A.C., and Xavier R.J. Human genetic variation and the gut microbiome in disease // *Nat. Rev. Genet.* — 2017. — 18. — P. 690–699. doi: 10.1038/nrg.2017.63.
- Holvoet T., Joossens M., Boelens J., Christiaens E., Heyerick L., Verhasselt B. et al. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome with predominant abdominal bloating: results from a double blind, placebo-controlled clinical trial // *Gastroenterology*. — 2018. — 154. — S-130. doi: 10.1016/S0016-5085 (18)30860-6.
- Ianiro G., Segal J.P., Mullish B.H. et al. Fecal microbiota transplantation in gastrointestinal and extraintestinal disorders // *Future Microbiology*. — 2020. — 15. — P. 1173–86. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0061>.
- Johnsen P.H., Hilpüsch F., Cavanagh J.P., Leikanger I.S., Kolstad C., Valle P.C. et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial // *Lancet. Gastroenterol. Hepatol.* — 2018. — 3. — P. 17–24. doi: 10.1016/S2468-1253 (17)30338-2.
- Kao D., Roach B., Silva M., Beck P., Rioux K., Kaplan G.G. et al. Effect of oral capsule- vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection // *JAMA*. — 2017. — 318. — P. 1985. doi: 10.1001/jama.2017.17077.
- Kassam Z., Lee C.H., Yuan Y., and Hunt R.H. Fecal Microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — 108. — P. 500–508. doi: 10.1038/ajg.2013.59.
- Kazerouni A., and Wein L.M. Exploring the efficacy of pooled stools in fecal microbiota transplantation for microbiota-associated chronic diseases // *PLoS ONE*. — 2017. — 12. — e0163956. doi: 10.1371/journal.pone.0163956.
- Keller J., Christian R., Hvas L. et al. A standardised model for stool banking for faecal microbiota transplantation: a consensus report from a multidisciplinary UEG working group // *United European Gastroenterol. J.* — 2021. — 9 (2). — P. 229–247. doi: 10.1177/2050640620967898. Epub 2021 Mar 9.
- Kellingray L., Gall G.L., Defernez M., Beales I.L.P., Franslem-Elumogo N., and Narbad A. Microbial taxonomic and metabolic alterations during faecal microbiota transplantation to treat *Clostridium difficile* infection // *J. Infect.* — 2018. — 77. — P. 107–118. doi: 10.1016/j.jinf.2018.04.012.
- Kelly C.R., Kahn S., Kashyap P., Laine L., Rubin D., Atreja A. et al. Update on fecal microbiota transplantation: indications, methodologies, mechanisms, and outlook // *Gastroenterology*. — 2015. — 149. — P. 223–237. doi: 10.1053/j.gastro.2015.05.008.
- Khanna S. Microbiota replacement therapies: innovation in gastrointestinal care // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2018. — 103. — P. 102–111. doi: 10.1002/cpt.923.
- Kumar R., Yi N., Zhi D., Eipers P., Goldsmith K.T., Dixon P. et al. Identification of donor microbe species that colonize and persist long term in the recipient after fecal transplant for recurrent *Clostridium difficile* // *Biofilms Microb.* — 2017. — 3. — 12. doi: 10.1038/s41522-017-0020-7.
- Kump P., Wurm P., Gröchenig H.P., Wenzl H., Petritsch W., Halwachs B. et al. The taxonomic composition of the donor intestinal microbiota is a major factor influencing the efficacy of faecal microbiota transplantation in therapy refractory ulcerative colitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2018. — 47. — P. 67–77. doi: 10.1111/apt.14387.
- Li S.S., Zhu A., Benes V., Costea P.I., Hercog R., Hildebrand F. et al. Durable coexistence of donor and recipient strains after fecal microbiota transplantation // *Science*. — 2016. — 352. — P. 586–589. doi: 10.1126/science.aad8852.
- Lloyd-Price J., Abu-Ali G., and Huttenhower C. The healthy human microbiome // *Genome Med.* — 2016. — 8. — 51. doi: 10.1186/s13073-016-0307-y.
- Mizuno S., Masaoka T., Naganuma M., Kishimoto T., Kitazawa M., Kurokawa S. et al. Bifidobacterium-rich fecal donor may be a positive predictor for successful fecal microbiota transplantation in patients with irritable bowel syndrome // *Digestion*. — 2017. — 96. — P. 29–38. doi: 10.1159/000471919.
- Moayyedi P., Surette M.G., Kim P.T., Libertucci J., Wolfe M., Onishi C. et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial // *Gastroenterology*. — 2015. — 149. — P. 102–109.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.001.
- Nishino K., Nishida A., Inoue R., Kawada Y., Ohno M., Sakai S. et al. Analysis of endoscopic brush samples identified mucosa-associated dysbiosis in inflammatory bowel disease // *J. Gastroenterol.* — 2018. — 53. — P. 95–106. doi: 10.1007/s00535-017-1384-4.
- Osman M., Stoltzner Z., O'Brien K., Ling K., Koelsch E., Dubois N. et al. Donor efficacy in fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile*: evidence from a 1,999-patient cohort // *Open Forum Infect. Dis.* — 2016. — 3. — P. 841. doi: 10.1093/ofid/ofw194.48.
- Paramsothy S., Kamm M.A., Kaakoush N.O., Walsh A.J., van den Bogaerde J., Samuel D. et al. Multidonor intensive fecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet*. — 2017. — 389. — P. 1218–1228. doi: 10.1016/S0140-6736 (17)30182-4.

32. Paramsothy S., Paramsothy R., Rubin D. T., Kamm M. A., Kaakoush N. O., Mitchell H. M. et al. Faecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis // *J. Crohn's Colitis*. — 2017. — 11. — 1180—1199. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx063.
33. Ponce-Alonso M., Garcia-Fernandez S., Aguilera L., Rodriguez de Santiago, E., Foruny J. R., Roy G. et al. A new compatibility test for donor selection for faecal microbiota transplantation in ulcerative colitis // *J. Crohn's Colitis*. — 2017. — 11. — S480—S481. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx002.903.
34. Quraishi M. N., Widlak M., Bhala N., Moore D., Price M., Sharma N. et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2017. — 46. — P. 479—493. doi: 10.1111/apt.14201.
35. Rossen N. G., Fuentes S., van der Spek M. J., Tijssen J. G., Hartman J. H., Duflo A. et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis // *Gastroenterology*. — 2015. — 149. — P. 110—118. e4. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.045.
36. Smillie C. S., Sauk J., Gevers D., Friedman J., Sung J., Youngster I. et al. Strain tracking reveals the determinants of bacterial engraftment in the human gut following fecal microbiota transplantation // *Cell. Host Microbe*. — 2018. — 23. — P. 229—240.e5. doi: 10.1016/j.chom.2018.01.003.
37. Thompson S., Guetterman H., Taylor A., Bogner A., Martin D., Farrell J. J. et al. Dietary predictors of fecal microbiota transplantation success // *J. Acad. Nutr. Diet.* — 2016. — 116:A76. doi: 10.1016/j.jand.2016.06.267.
38. Vermeire S., Joossens M., Verbeke K. et al. Donor species richness determines faecal microbiota transplantation success in inflammatory bowel disease // *J. Crohn's Colitis*. — 2016. — 10. — P. 387—394. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv203.
39. Wilson B. C., Vatanen T., Cutfield W. S., O'Sullivan J. M. The super-donor phenomenon in fecal microbiota transplantation // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* — 2019. — 9. — 2. doi: 10.3389/fcimb.2019.00002.

S. M. Tkach<sup>1</sup>, N. V. Kharchenko<sup>2</sup>, A. E. Dorofeev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

## Possible factors determining efficacy of fecal microbiota transplantation. Review

Fecal microbiota transplantation (FMT) is considered currently as one of the most effective therapeutic procedures for the treatment of recurrent pseudomembranous colitis associated with *Clostridium difficile* infection and some other intestinal and extraintestinal diseases associated with gut dysbiosis. Recent investigations gave the reason to believe that FMT success depends largely on the microbial diversity and composition of a donor's stool. These data allowed us to develop concepts of the existence of so-called FMT «superdonors», which include individuals from whom FMT was accompanied by high efficiency. The review also examines other possible mechanisms and factors that influence FMT success, such as the nature and severity of the pathology being treated, the frequency of procedures, the quality and quantity of donor material, FMT from one or more donors, and other factors. The authors also presented own data on the efficacy of FMT from «superdonors» in 86 patients with various intestinal diseases. For the first time in Ukraine a comparative study was conducted to study FMT efficacy in 28 patients with mild to moderate non-specific ulcerative colitis, in 8 patients with Crohn's disease and 40 subjects with post-infection irritative bowel disease (IBD) with diarrhea. All FMT procedures were performed by means of introduction of donor's material in the dome of the cecum during colonoscopy. Clinical efficacy of the induction of remission during two months after FMT was registered in 17 (60.7%) patients with non-specific ulcerative colitis and 4 (50.0%) patients with Crohn's disease. Effectiveness of FMT from the same superdonors in 27 (67.5%) patients with IBD with diarrhea was somewhat higher. Clinical improvement was achieved in a form of abdominal pain relief, decrease of diarrhea and bloating, and improvement in general condition. Consideration have been given to the possibility of predicting FMT efficacy based on the microbial and metabolic profiling, microbial interactions that affect the effectiveness of FMT, factors influencing the long-term effects of FMT, new personalized approaches to FMT, which will allow to use FMT more purposefully in future.

**Keywords:** fecal microbiota transplantation, efficacy in gut diseases, gut dysbiosis.

### Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.,  
гол. наук. співр. відділу профілактики та лікування цукрового діабету та його ускладнень  
<http://orcid.org/0000-0003-1772-9562>  
E-mail: [tkachsergio@yahoo.com](mailto:tkachsergio@yahoo.com)

Стаття надійшла до редакції 17 січня 2022 р.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Ткач С. М., Хрченко Н. В., Дорофеев А. Е. Возможные факторы, влияющие на эффективность трансплантации фекальной микрофлоры. Обзор литературы и собственные данные // *Сучасна гастроентерологія*. — 2022. — № 1—2. — С. 48—56. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-1-48>.

Ткач SM, Kharchenko NV, Dorofeev AE. Possible factors determining efficacy of fecal microbiota transplantation [in Ukrainian]. *Modern Gastroenterology*. 2022;1-2:48-56. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-1-48>.



А. Е. Дорофеев<sup>1</sup>, Н. В. Харченко<sup>1</sup>,  
С. М. Ткач<sup>2</sup>, Т. Д. Звягінцева<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ

<sup>2</sup> Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

<sup>3</sup> Харківська медична академія післядипломної освіти

## До питання класифікації постковідних уражень кишечника. Огляд літератури

Пандемія COVID-19 внесла істотні зміни не лише у повсякденне життя людства, а і у перебіг багатьох хронічних захворювань. На тлі розвитку коронавірусної хвороби — 2019 (COVID-19), окрім ураження легень, можуть розвиватися і позалегеневі вияви. Ці зміни часто є поліорганными, особливо на тлі наявних хронічних захворювань. Описані кардіальні, неврологічні, ниркові позалегеневі ураження SARS-CoV-2 та ураження очей. Одним із напрямів впливу вірусу SARS-CoV-2 є шлунково-кишковий тракт. Це зумовлено істотним впливом вірусу на мікробіоту та проникність слизових бар'єрів, а також важливою роллю змін бар'єрної функції шлунково-кишкового тракту в розвитку місцевої і системної імунної відповіді.

Робочою групою Української гастроентерологічної асоціації розроблено класифікацію постковідних уражень кишечника, представлену на з'їзді асоціації у вересні 2021 р. Виділено такі типи уражень, як COVID-19-індукований синдром надмірного бактеріального росту, функціональна діарея після перенесеної інфекції COVID-19, інфекційно-індукований синдром подразненого кишечника (постінфекційний синдром подразненого кишечника), антибіотико-асоційована діарея (без *Clostridium difficile* та псевдомембранозний коліт з підтвердженою наявністю *Clostridium difficile*), загострення запальних захворювань кишечника (неспецифічного виразкового коліту і хвороби Крона), вперше виявлене (ковід-індуковане) запальне захворювання кишечника.

COVID-19 може модифікувати перебіг функціональних і запальних захворювань, впливаючи на кишковий мікробіом. Слід проводити ретельну диференційну діагностику загострення функціональних, запальних та постковідних уражень кишечника. Для лікування цих хворих необхідно використовувати комплексну терапію із застосуванням препаратів для корекції дисбіозу.

**Ключові слова:** класифікація, постковід, ураження кишечника.

Пандемія коронавірусної хвороби — 2019 (COVID-19) внесла істотні зміни не лише у повсякденне життя людства, а і у перебіг багатьох хронічних захворювань. На тлі розвитку COVID-19, окрім ураження легень, можуть спостерігатися позалегеневі вияви. Ці зміни часто є поліорганными, особливо на тлі наявних хронічних захворювань. Описані кардіальні позалегеневі ураження SARS-CoV-2 (міокардит, перикардит, гострий коронарний синдром, серцева недостатність), неврологічні (біль голови, гостре порушення мозкового кровообігу, енцефалопатія), ниркові (гостра ниркова недостатність), ураження очей (хемоз, епіфора та кон'юнктивіти). Одним із напрямів впливу вірусу SARS-CoV-2 є шлунково-кишковий тракт

(ШКТ). Це зумовлено значним впливом вірусу на мікробіоту і проникністю слизових бар'єрів, а також важливою роллю змін бар'єрної функції ШКТ у розвитку місцевої і системної імунної відповіді. Найчастіше на тлі COVID-19 розвиваються неспецифічні симптоми з боку ШКТ — нудота, блювання, діарея та біль у животі [5, 10, 17, 19, 20]. Діарея виникає у кожного другого пацієнта з COVID-19 [7]. Дослідження віддалених наслідків інфекції SARS-CoV-2 демонструють, що після закінчення гострої респіраторної форми COVID-19 у пацієнтів зберігаються зміни з боку кишечника [11]. На тлі наявних хвороб кишечника COVID-19 перебігає тяжче. Крім того, перенесена інфекція SARS-CoV-2 модифікує перебіг хронічної кишкової патології і може спричинити появу нового захворювання кишечника.

Одним із патогенетичних механізмів ураження кишечника при COVID-19 є зміни кишкової

мікробіоти. Доведено важливу роль кишкового мікробіому у розвитку та прогресуванні захворювань легень. Також відомо, що респіраторні вірусні інфекції спричиняють порушення кишкової мікробіоти [14, 16]. Кілька досліджень продемонстрували зміни, зумовлені інфекцією SARS-CoV-2 у кишковому мікробіомі. SARS-CoV-2 призводив до розвитку дисбактеріозу кишечника з підвищенням кількості та метаболічної активності умовно-патогенної флори на тлі зменшення кількості облигатних бактерій. Ці порушення мікробіому зберігалися навіть після елімінації SARS-CoV-2 із верхніх дихальних шляхів та за відсутності респіраторних симптомів. З тяжкістю COVID-19 прямо пропорційно корелювало збільшення кількості *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* та *Clostridium hathewayi* та обернено пропорційно — *Faecalibacterium prausnitzii*. Рівень *Bacteroides*, які пригнічують експресію рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2) у кишечнику мишей, корелював з кількістю SARS-CoV-2 у зразках фекалій пацієнтів [3].

Добре відомий зв'язок дисбіозу з розвитком запальних захворювань кишечника (ЗЗК) і синдрому подразненого кишечника (СПК) [8, 18]. Дисбактеріоз характеризується низьким мікробним різноманіттям, зокрема зниженим вмістом *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. та *Faecalibacterium prausnitzii* [8]. Отже, особи, які страждають на кишкову патологію, набагато більш схильні до вірусних і кишкових інфекцій SARS-CoV-2 через порушення в мікробіоті їх кишечника [13]. Крім того, прийом базисних препаратів як для лікування ЗЗК, так і для терапії COVID-19 може значно модифікувати стан мікробіоти кишечника [8, 17]. Імуномодулювальні препарати, які є базовою терапією у хворих на ЗЗК, можуть спричинити збільшення частоти і тяжкий перебіг вірусних та бактеріальних інфекцій, зокрема грипу та пневмонії [4].

В умовах пандемії COVID-19 при обстеженні пацієнтів з підозрою на патологію кишечника слід приділити увагу диференційній діагностиці з постковідними ураженнями кишечника.

Робочою групою Української гастроентерологічної асоціації розроблено класифікацію постковідних уражень кишечника, представлену на з'їзді асоціації у вересні 2021 р.

#### Класифікація постковідних уражень кишечника:

1. COVID-19-індукований синдром надмірного бактеріального росту (СНБР).
2. Функціональна діарея після перенесеної інфекції COVID-19.

3. COVID-19-індукований СПК (постковідний СПК).

4. Постковідна антибіотико-асоційована діарея:
  - а) без *Clostridium difficile*;
  - б) псевдомембранозний коліт з підтвердженою інфекцією *Clostridium difficile*.
5. Постковідне загострення ЗЗК: неспецифічний виразковий коліт (НВК), хвороба Крона (ХК).
6. Вперше виявлене (ковід-індуковане) ЗЗК.

#### Функціональні постковідні ураження кишечника

Встановлено, що функціональна діарея (ФД) та ковід-індукований СНБР розвиваються частіше у пацієнтів з легким чи безсимптомним перебігом COVID-19. Такі хворі не приймали антибіотиків для терапії COVID-19. При кишковій інфекції SARS-подібними вірусами слизова оболонка ШКТ може бути серйозно пошкоджена, що призводить до цитопатичних змін, які поширюються крізь клітинні моношари, спричиняючи відшарування клітин протягом 24—48 год [6]. У разі кишкової інфекції SARS-CoV-2 функції зрілих ентероцитів порушуються. Кілька ферментів надекспресовані в атипових ділянках, що може призвести до збою у роботі або незворотного пошкодження клітин кишкового епітелію з розвитком виразного апоптозу ентероцитів і колоноцитів [12] та всього слизового бар'єра кишечника, збільшуючи його проникність [17]. Ці зміни поєднуються з модифікацією кишкового мікробіому і розвитком дисбіозу. Тому ФД та СНБР спричинені безпосереднім вірусним пошкодженням кишкової стінки.

#### COVID-19-індукований синдром подразненого кишечника

У хворих на СПК на відміну від пацієнтів із ФД та СНБР домінуючим симптомом є абдомінальний біль, механізми виникнення якого пов'язані з формуванням вісцеральної гіперчутливості. Ці зміни потребують більш тривалого та/або інтенсивного впливу основного патогенного чинника. За даними літератури, пацієнти з наявністю порушень кишкового мікробіому або функціональними ураженнями кишечника мають вищий ризик зараження SARS-CoV-2 (від помірного до високого) [12, 17]. Численні тематичні дослідження [8, 14, 16, 17] виявили наявність РНК SARS-CoV-2 у зразках фекалій пацієнтів із COVID-19, зокрема у хворих із негативним результатом полімеразної ланцюгової реакції зразка із верхніх дихальних шляхів. У дослідженні Y. Wu та співавт. (2020) [21] продемонстровано наявність вірусної



РНК у зразках фекалій до 5 тиж після відсутності респіраторних симптомів та елімінації вірусу із верхніх дихальних шляхів. Це може свідчити про тривалу реплікацію SARS-CoV-2 у ШКТ, формування вісцеральної гіперчутливості та СПК. Ми проаналізували потенційні чинники ризику інфекції COVID-19 у хворих на СПК: 1) постінфекційний СПК, 2) підтип СПК з діареєю, 3) наявність СНБР у пацієнтів із СПК, 4) стійкість СПК до стандартної терапії, 5) СПК з частими загостреннями, 6) СПК і вагітність.

У хворих на СПК з наявністю чинників ризику захворювання перебігло тяжче і потребувало не лише більш тривалого та інтенсивного лікування COVID-19, а і медикаментозної корекції кишкової патології.

#### Постковідна антибіотик-асоційована діарея.

На тлі тяжчого перебігу COVID-19 та розвитку пневмонії є потреба у використанні антибіотиків. У вітчизняних протоколах надання допомоги таким хворих зазначено низку препаратів, застосування яких часто поєднується з розвитком антибіотико-асоційованих уражень кишечника, зокрема цефалоспоринів і азитроміцину. За нашими даними, антибіотик-асоційована діарея (AAD) розвивається у пацієнтів, що мали середньотяжкий і тяжкий перебіг COVID-19. Такі хворі приймали антибіотики, часто — кілька препаратів одночасно для терапії COVID-19. Тому зміни в кишечнику цих пацієнтів пов'язані не лише з прямим вірусним пошкодженням, а і з його комбінацією з антибіотикотерапією. В більшості випадків AAD розвивалася гостро. Вона чітко була пов'язана із застосуванням антибіотиків. У нашій практиці траплялися AAD, що відрізнялися одна від одної. Перший варіант AAD мав легший перебіг і був пов'язаний з розвитком дисбіотичних змін кишкового мікробіому на тлі застосування найчастіше одного з антибіотиків при терапії COVID-19. Такий варіант AAD не поєднувався з наявністю *Clostridium difficile* у калі. У цих пацієнтів, незважаючи на виразний діарейний синдром, рідко з'являлися домішки крові у випорожненні. У хворих висівали *Klebsiella oxytoca*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*. У другій підгрупі хворих на AAD під дією антибіотиків відбувалася колонізація споротворних бактерій *Clostridium difficile*. Останні колонізують кишечник в умовах пригнічення нормальної флори та продукують два токсини — ентероксин (токсин А) і цитотоксин (токсин В), які спричиняють розвиток псевдомембранозного коліту, який характеризувався діареєю до 10–20 разів на добу з абдомінальним болем та лихоманкою. Більше ніж у половини пацієнтів

були домішки крові у калі. При колоноскопії виявляли виразний набряк, гіперемію слизової оболонки товстої кишки з контактною кровоточивістю, наявність множинних виразок, вкритих грубими фібринозними нашаруваннями. Гістологічно визначали некроз частини відділів кількох крипт, фібрин і значне накопичення поліморфноядерних лейкоцитів на поверхні крипт, в їхньому просвіті, повнокрів'я судин слизової оболонки кишечника. Для таких пацієнтів було необхідно проведення диференційної діагностики із запальними захворюваннями кишечника.

#### Запальні захворювання кишечника

Як відомо, ЗЗК — це захворювання, пов'язані зі зміною імунної відповіді, що підвищує ризик виникнення інфекцій, зокрема вірусних, у цих пацієнтів. Ми проаналізували додаткові потенційні чинники ризику інфекції COVID-19 у хворих на ЗЗК. Ризики були пов'язані як з прийомом лікарських препаратів, насамперед імунодепресантів, так і з особливостями захворювання. Додатковий ризик виникає у пацієнтів, які мають тяжкий агресивний перебіг ЗЗК, пов'язаний з мальнутрицією, а також хворих похилого віку із ЗЗК. Окрім того, пацієнти із ЗЗК, які часто відвідують медичні заклади, незалежно від активності хвороби мають додаткові ризики захворювання на COVID-19. Тому, крім дотримання правил гігієни та режиму самоізоляції, в епідемічних зонах доцільно переводити хворих на регулярні телефонні консультації з лікарем-гастроентерологом для інформування щодо динаміки захворювання, а у разі інфікування пацієнта із ЗЗК COVID-19 — залучити гастроентеролога в мультидисциплінарну команду з лікування таких хворих. Додаткові чинники ризику розвитку COVID-19 мають пацієнти із ЗЗК та супутньою патологією (артеріальна гіпертензія чи цукровий діабет), а також вагітні пацієнтки із ЗЗК.

За період з березня 2020 р. до травня 2021 р. під нашим спостереженням перебували 49 пацієнтів із ЗЗК, які перенесли COVID-19, з них 26 мали НВК, а 19 — ХК. У 4 пацієнтів ЗЗК було вперше діагностовано на тлі перенесеного COVID-19 («постковідне ЗЗК»). Усіх пацієнтів консультували дистанційно. Лише у 30 (63,3%) хворих були зміни на комп'ютерних томограмах, з них у 4 ЗЗК вперше діагностовано після перенесеного COVID-19, у 2 — була ХК, у 1 — НВК, ще 1 — недиференційоване ЗЗК з ознаками як НВК, так і ХК. Розподіл пацієнтів за активністю хвороби наведено у табл. 1.

На тлі COVID-19 більшість пацієнтів із ЗЗК мали ремісію — 29 (64,4%). Така тенденція

Таблиця 1. Активність захворювання у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника на тлі перенесеного COVID-19

| Активність захворювання | Разом (n = 45) | ХК (n = 19) | НБК (n = 26) |
|-------------------------|----------------|-------------|--------------|
| Ремісія                 | 29 (64,4%)     | 12 (63,2%)  | 17 (65,4%)   |
| Активний перебіг        | 16 (35,6%)     | 7 (36,8%)   | 9 (34,6%)    |

Таблиця 2. Госпіталізація пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника під час спалаху COVID-19

| Активність захворювання       | Разом (n = 45) | ХК (n = 19) | НБК (n = 26) |
|-------------------------------|----------------|-------------|--------------|
| Разом                         | 9 (20,8%)      | 6 (31,6%)   | 3 (11,5%)    |
| Госпіталізовано в хірургію    | 3 (6,7%)       | 2 (10,5%)   | 1 (3,8%)     |
| Колектомія                    | 1 (2,2%)       | 1 (5,3%)    | 0            |
| Госпіталізовано не в хірургію | 6 (13,3%)      | 4 (21,0%)   | 2 (7,7%)     |

спотерігалась як у хворих на ХК, так і у пацієнтів з НБК. Однак у хворих на тлі загострення перебіг COVID-19 був тяжчим та у деяких пацієнтів потребував госпіталізації (табл. 2).

Вартий уваги той факт, що пацієнти з ХК потребували надання спеціалізованої допомоги в умовах стаціонару майже втричі частіше, ніж хворі з НБК (6 (31,6%) та 3 (11,5%) відповідно,  $p < 0,05$ ). Крім того, частота госпіталізацій у хірургію чи проктологію серед пацієнтів з ХК була вищою. Одному пацієнту з ХК при тяжкому перебігу захворювання довелося проводити колектомію. Можливо, несприятливий перебіг ХК при захворюванні на COVID-19 зумовлений тим, що у патогенезі ХК на тлі дисбіозу та імунних змін більш значущий вплив мають порушення мікроциркуляції, які посилюються при COVID-19.

Таким чином, функціональні та запальні захворювання кишечника при COVID-19 мають схожі патогенетичні ланки, зумовлені змінами кишкового мікробіому, порушеннями локальної та системної імунної відповіді на тлі застосування як базисної терапії, так і лікування COVID-19.

Оскільки один з домінуючих патогенетичних чинників ураження кишечника при COVID-19 — порушення кишкового мікробіому, терапією таких захворювань можуть бути препарати для корекції дисбіозу. Можливе застосування антибіотиків, пробіотиків і пребіотиків, а також трансплантації фекальної мікробіоти.

Використання рифаксиміну можна вважати сучасним перспективним методом корекції порушень кишкового мікробіому. Слід урахувати, що рифаксимін є ефективним щодо лікування як анаеробного, так і аеробного дисбіозу,

при цьому його системна абсорбція після прийому *per os* рифаксиміну- $\alpha$  незначна і становить  $< 0,4\%$  [15]. Крім того, препарат має велику доказову базу, зокрема в українських дослідженнях, і внесений до світових і вітчизняних клінічних рекомендацій з лікування функціональних та запальних захворювань кишечника. Також є можливість використання повторних курсів рифаксиміну, що має важливе значення при хронічному перебігу захворювання. При СПК без запору рекомендується 14-денний курс застосування рифаксиміну (1200 мг/добу), а у хворих, у яких лікування рифаксиміном було ефективним, при виникненні рецидиву рекомендується повторне його призначення [2].

Найбільш ефективна та безпечна схема лікування другого чи наступних рецидивів ААД (з наявністю *Clostridium difficile*) згідно з рекомендаціями [9] — прийом ванкоміцину *per os* у пульс-режимі. Доза ванкоміцину — 125 мг внутрішньо чотири рази на добу протягом 10–14 днів, двічі на добу впродовж одного тижня, потім — раз на добу протягом одного тижня, в подальшому — один раз на два чи три дні курсом від 2 до 8 тиж або стандартний курс ванкоміцину, пероральний режим, тобто 125 мг чотири рази на добу з наступним призначенням 400 мг рифаксиміну перорально тричі на добу впродовж 20 днів.

У пацієнтів з НБК при появі симптоматики (абдомінальний біль, діарея, здуття) на тлі нормальної ендоскопічної картини та рівня кальпротектину рекомендоване застосування рифаксиміну- $\alpha$  в дозі 1200 мг/добу протягом 10–14 днів [1].

Таким чином, COVID-19 може модифікувати перебіг функціональних та запальних захворювань, впливаючи на кишковий мікробіом. Слід проводити ретельну диференційну діагностику загострення

функціональних, запальних і постковідних уражень кишечника. Для лікування цих хворих необхідно використовувати комплексну терапію із застосуванням препаратів для корекції дисбіозу.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження – А.Д., С.Т.;*

*збір та опрацювання матеріалу, написання тексту – А.Д., Н.Х., С.Т., Т.З.; редагування – А.Д.*

## Список літератури

1. Tkach S.M., Dorofeyev A.E., Kharchenko N.V. et al. Клінічні рекомендації УГА по веденню хворих на неспецифічний виразковий коліт з перебігом легкої та середньої тяжкості. – К., 2019. – 18 с.
2. Tkach S.M., Dorofeyev A.E., Kharchenko N.V. et al. Клінічні рекомендації УГА по веденню хворих на синдром подразненого кишечника. – К., 2019. – 14 с.
3. Amirian E.S. Potential fecal transmission of SARS-CoV-2: Current evidence and implications for public health // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – 95. – P. 363–370. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.057.
4. Brenner E.J., Ungaro R.C., Garry R.B. et al. Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: results from an International Registry // *Gastroenterology.* – 2020. – 15. – P. 481–491.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.032.
5. Cavaliere K., Levine C., Wander P., Sejjal D.V., Trindade A.J. Management of upper GI bleeding in patients with COVID-19 pneumonia // *Gastrointest. Endosc.* – 2020. – 92. – P. 454–455. doi: 10.1016/j.gie.2020.04.028.
6. Cheng Y. et al. TNF-alpha disrupts blood brain barrier integrity to maintain prolonged depressive-like behavior in mice // *Brain Behav Immun.* – 2018. – 69. – P. 55–57.
7. D'amico F., Baumgart D.C., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – 18. – P. 1663–1672. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.001.
8. Dhar D., Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19 – possible link and implications // *Virus Res.* – 2020. – 285. – P. 198018. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198018.
9. Guidelines for Clostridium difficile infection in adults // *Gastroenterology Rev.* – 2020. – 15 (1). – P. 1–21. doi: https://doi.org/10.5114/pg.2020.93629.
10. Hamid S., Mir M.Y., Rohela G.K. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics) // *New Microbes New Infect.* – 2020. – 35. – P. 100679. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100679.
11. Ianiro G., Mullah B.H., Kelly C.R. et al. Screening of faecal microbiota transplant donors during the COVID-19 outbreak: suggestions for urgent updates from an international expert panel // *Lancet.* – *Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – 5. – P. 430–432. doi: 10.1016/S2468–1253 (20)30082–0.
12. Lamers M., Beumer J., van der Vaart J. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes // *Science.* – 2020. – 369 (6499). – P. 50–4. doi: 10.1126/science.abc1669.
13. Liu Y., Lou X. Type 2 diabetes mellitus-related environmental factors and the gut microbiota: emerging evidence and challenges // *Clinics (Sao Paulo).* – 2020. – 75:e1277. doi: 10.6061/clinics/2020/e1277.
14. Pan, Mu M., Yang P. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2020. – 115. – P. 766–773. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620.
15. Ponziani F.R., Gasbarrini A. et al. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation // *World J. Gastroenterol.* – 2017. – 23 (25). – P. 4491–4999.
16. Precup G., Vodnar D. Gut Prevotella as a possible biomarker of diet and its eubiotic versus dysbiotic roles: a comprehensive literature review // *Br. J. Nutr.* – 2019. – 122. – P. 131–140. doi: 10.1017/S0007114519000680.
17. Vodnar D.-C., Mitrea L., Teleky B.-E. et al. Coronavirus disease (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 infections: A real challenge for human gut microbiota // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2020. – 10. – P. 575559. doi: 10.3389/fcimb.2020.575559.
18. Wang P.X., Deng X.R., Zhang C.H., Yuan H.J. Gut microbiota and metabolic syndrome // *Chin. Med. J. (Engl.)* 2020. – 133. – P. 808–816. doi: 10.1097/CM9.0000000000000696.
19. Wang W., Xu Y., Gao R. et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens // *JAMA.* – 2020. – 323. – P. 1843–1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786.
20. Wong S.H., Lui R.N., Sung J.J. Covid-19 and the digestive system // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – 35. – P. 744–748. doi: 10.1111/jgh.15047.
21. Wu Y., Ching-Sung C., Yu-Jiun C. The outbreak of COVID-19: An overview // *Journal of the Chinese Medical Association.* – 2020. – 83 (3). – P. 217–20. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000270.

A. E. Dorofeyev<sup>1</sup>, N. V. Kharchenko<sup>1</sup>, S. M. Tkach<sup>2</sup>, T. D. Zvyagintseva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup> Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

<sup>3</sup> Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

## To the question of classification of intestinal post-COVID lesions. Review

Pandemic of COVID-19 has brought significant changes not only to the daily life of mankind, but also to the course of many chronic diseases. In addition to lung damage, extrapulmonary manifestations may develop against the background of coronavirus disease progression. These changes often have multi-organ nature, espe-

cially against the background of existing chronic diseases. Literature describes cardiac, neurologic, renal extra-pulmonary SARS-CoV-2 lesions as well as eye damage. Gastrointestinal tract is one of the areas affected by SARS-CoV-2 virus. This impact is stipulated by the significant effects of virus on the microbiota and permeability of mucosal barriers, as well as important role of changes in the intestinal barrier function in the development of local and systemic immune response.

Working group of the Ukrainian Gastroenterological Association (UGA) worked out a classification of intestinal post-covid lesions, which was presented at the UGA congress in September 2021. The following types of damage have been outlined: COVID-19 induced bacterial overgrowth syndrome, functional diarrhea after previous COVID-19 infection, infection-induced irritable bowel syndrome (post-infectious IBS), antibiotic-associated diarrhea (without *Clostridium difficile* and pseudomembranous colitis with confirmed *Clostridium difficile*), exacerbation of inflammatory bowel disease (ulcerative colitis, Crohn's disease), newly diagnosed (COVID-induced) inflammatory bowel disease.

The course of functional and inflammatory diseases can be modified by COVID-19, affecting the gut microbiome. It is necessary to conduct a thorough differential diagnosis of exacerbation of functional, inflammatory and post-covid lesions of the intestine. Complex therapy including agents to correct dysbiosis should be used to treat this group of patients.

**Keywords:** classification, post-COVID, intestinal lesion.

---

**Контактна інформація**

Дорофеев Андрей Едуардович, д. мед. н., проф. кафедри терапії  
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17  
E-mail: dorofeyevand@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 31 січня 2022 р.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- Дорофеев А.Е., Харченко Н.В., Ткач С.М., Звягінцева Т.Д. До питання класифікації постковідних уражень кишечника // Сучасна гастроентерологія. – 2022. – № 1–2. – С. 57–62. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-1-57>.
- Dorofeyev AE, Kharchenko NV, Tkach SM, Zvyagintseva TD. To the question of classification of intestinal post-COVID lesions [in Ukrainian]. Modern Gastroenterology. 2022;1-2:57-62. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-1-57>.





С. М. Ткач<sup>1</sup>, А. Е. Дорофеев<sup>2</sup>, Н. В. Харченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, Київ

## Сучасні погляди на механізми патогенезу і тактику ведення хворих із перехрестом симптомів функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника. Огляд літератури

Такі поширені функціональні шлунково-кишкові розлади, як синдром подразненого кишечника (СПК) і функціональна диспепсія (ФД), хоча і не представлені будь-якими очевидними структурними ураженнями шлунково-кишкового тракту, але значною мірою впливають на якість життя численних пацієнтів. За епідеміологічними даними, 26,7—48,7 % хворих на СПК і 20,0—42,1 % пацієнтів із ФД мають перехрест симптомів (оверлеп-синдром СПК/ФД). Синдром перехресту зазвичай призводить до серйозніших клінічних виявів, погіршення якості життя і виникнення ускладнень. У патогенезі як СПК, так і ФД велику роль відіграють хронічне низькоінтенсивне постінфекційне запалення або неінфекційне мікрозапалення та імунна відповідь, що призводять до вісцеральної гіперчутливості, порушення функції осі «мозок — кишечник» та слизового кишкового бар'єра, що зазвичай є причиною симптоматики СПК або ФД. Однак не зрозуміло, чи має запалення такий самий механізм при синдромі перехресту СПК/ФД. Висвітлено останні досягнення у вивченні механізмів запалення при оверлеп-синдромі СПК/ФД і запропоновано нову тактику лікування. Представлено сучасні дані щодо ролі перенесеної гастроінтестинальної інфекції, вторинного хронічного запалення, імунної відповіді, пошкодження кишкового слизового бар'єра, асоційованого з інфекцією шлунково-кишкового тракту, впливу шлунково-кишкових інфекцій на ентеричну нервову систему та вісь «мозок — кишечник», можливої ролі інфекції *Helicobacter pylori* при перехресті симптомів СПК/ФД. Також розглянуто роль неінфекційного запалення, зокрема синдрому надмірного бактеріального росту, харчової алергії, психологічного або ментального стресу у патогенезі СПК, ФД та оверлеп-синдрому СПК/ФД. Висвітлено сучасну тактику лікування та ведення таких хворих, в основі якої лежить вплив на запальні механізми.

**Ключові слова:** функціональна диспепсія, синдром подразненої кишки, оверлеп-синдром.

Такі поширені функціональні шлунково-кишкові розлади (ФШКР), як синдром подразненого кишечника (СПК) і функціональна диспепсія (ФД), хоча і не представлені будь-якими очевидними структурними ураженнями шлунково-кишкового тракту (ШКТ), але значною мірою впливають на якість життя пацієнтів. За епідеміологічними даними, 26,7—48,7 % хворих на СПК і 20,0—42,1 % пацієнтів із ФД мають перехрест симптомів (оверлеп-синдром СПК/

ФД) [13, 40, 56]. Синдром перехресту зазвичай призводить до серйозніших клінічних виявів, погіршення якості життя і виникнення ускладнень [50]. Симптоми СПК або ФД індукуються недотриманням дієти, шлунково-кишковими інфекціями, змінами кишкової мікробіоти (КМ), стресом, психологічними розладами та іншими невідомими чинниками. Хронічне постінфекційне запалення або неінфекційне мікрозапалення, пов'язане із зазначеними чинниками, та імунна відповідь призводять до вісцеральної гіперчутливості, порушення функції осі «мозок — кишечник» та слизового кишкового

бар'єра, що зазвичай спричиняє симптоматику СПК або ФД [29, 59]. Однак чи має запалення такий самий механізм при оверлеп-синдромі СПК/ФД, точно не з'ясовано. Є кілька досліджень, які підтверджують це.

### **Роль шлунково-кишкової інфекції в патогенезі синдрому подразненого кишечника, функціональної диспепсії та оверлеп-синдрому**

Серед пацієнтів, які перенесли гостру шлунково-кишкову інфекцію, поширеність постінфекційного СПК (ПІ-СПК) та постінфекційної ФД (ПІ-ФД) становить відповідно 12,7 і 9,5%, а відношення шансів (ВШ) розвитку СПК та ФД після шлунково-кишкової інфекції — 3,5 та 2,5 відповідно [24]. Згідно з даними попередніх досліджень, такі патогени, як *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium difficile*, *norovirus*, *Giardia lamblia*, *Trichinella spiralis*, вважали пов'язаними із СПК, тоді як патогенами, які корелювали з розвитком ФД, були *Helicobacter pylori*, *Shigella*, *Salmonella*, *E. coli*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, норовірус та *G. lamblia* [24, 37, 45]. Недавнє проспективне когортне дослідження показало, що частота ПІ-СПК, ПІ-ФД і оверлеп-синдрому СПК/ФД через 1 рік після гострої шлунково-кишкової інфекції становила 16,5, 7,4 та 4,7% відповідно, а різниця була статистично значущою порівняно зі здоровими особами без інфекційного анамнезу [45]. F. Mearin та співавт. виявили, що 36% пацієнтів з ПІ-ФД або ПІ-СПК через 1 рік після спалаху гострого салмонельозного гастроентериту мали симптоми перехресту СПК і ФД [37]. Окрім того, захворюваність на оверлеп-синдром СПК/ФД через 3 роки після гострої інфекції *G. lamblia* була вищою, ніж у контрольній групі без інфекції (44 та 29% відповідно) [60]. R. C. Spiller одним з перших висунув гіпотезу про те, що переважна локалізація гострої інфекції може бути пов'язана з маніфестацією симптомів постінфекційних ФШКР. Якщо інфекція обмежується проксимальним відділом тонкої кишки, то у пацієнтів найчастіше розвиваються симптоми ФД, якщо уражений дистальний відділ тонкої кишки або товста кишка, то можуть виникнути симптоми СПК. Якщо уражені як проксимальний, так і дистальний відділ кишечника, то у пацієнтів більша ймовірність розвитку оверлеп-синдрому СПК/ФД [47]. Однак не проведено відповідних проспективних досліджень для підтвердження цієї гіпотези.

Через місяці або навіть роки після перенесеної гострої шлунково-кишкової інфекції в ШКТ може зберігатися низькоінтенсивне хронічне запалення, переважно у вигляді збільшення активності та кількості прозапальних клітин, таких як опасисті клітини (ОК), еозинофіли і макрофаги слизової оболонки, що важко виявити за допомогою звичайних аналізів крові та рутинної ендоскопії [5, 35]. Доведено, що місцева і системна імунна відповідь, супутня або вторинна щодо запалення, може призвести до пошкодження шлунково-кишкового бар'єра, порушення функції ШКТ, гастроінтестинальної нервової системи й осі «мозок—кишечник», вісцеральної гіперчутливості та порушення моторної функції ШКТ [29]. Ці зміни спричиняють розвиток епігастрального больового синдрому і постпрандіального дистрес-синдрому при ФД (відповідно ФД-ЕБС та ФД-ПДС), а також абдомінального болю та порушень випорожнення при СПК [59].

### **Хронічне запалення та імунна відповідь, вторинні щодо інфекції ШКТ**

Після того, як організм людини очищується від збудника гострої інфекції, а гостре пошкодження слизової оболонки загоюється, здатність імунної системи повністю припинити запалення порушується, тому низькоінтенсивне хронічне запалення в слизовій оболонці ШКТ хворих на ПІ-СПК та ПІ-ФД зберігається. Таким чином, стійка імунна відповідь на легке запалення слизової оболонки ШКТ може брати участь у патогенезі як ПІ-СПК, так і ПІ-ФД [59]. Попередні дослідження показали, що кількість ОК у слизовій оболонці термінального відділу клубової кишки у пацієнтів із ПІ-СПК було статистично значущо збільшеною порівняно з такою в осіб контрольної групи [5]. Кількість внутрішньоепітеліальних Т-лімфоцитів у прямій кишці пацієнтів з ПІ-СПК залишалася підвищеною навіть через 1 рік після ентериту, спричиненого *Campylobacter* [11]. Збільшення вмісту ОК, розташованих на відстані до 5 мкм від кишкових нервових волокон, сильно корелювало з тяжкістю і частотою болю та дискомфортом у животі у пацієнтів із СПК [5]. Порівняно зі здоровими особами гістологічна сума балів хронічного запалення слизової шлунка та кількості активованих ОК на відстані до 5 мкм від нервових волокон в антральному відділі шлунка у пацієнтів із ПІ-ФД також були значно більшими [35]. Підтверджено, що має місце персистенція вогнищевих CD8<sup>+</sup>-Т-лімфоцитів і агрегатів еозинофілів, а також зниження кількості CD4<sup>+</sup>-Т-лімфоцитів та збільшення кількості макрофагів, що оточують крипти в дванадцятипалій кишці (ДПК) пацієнтів

з ПІ-ФД [11, 59]. Також доведено, що дуоденальна еозинофілія асоціюється з раннім насиченням та існує сильна кореляція між печінням в епігастрії та ступенем дуоденіту у пацієнтів із ПІ-ФД [59]. Відомо, що запальні клітини вивільняють прозапальні (фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерферон- $\gamma$  (ІФН- $\gamma$ ), інтерлейкін (ІЛ)-6, ІЛ-8, ІЛ-18) і протизапальні (ІЛ-10 та ІЛ-13) цитокіни, які є маркерами імунної відповіді та відіграють важливу роль у регуляції запального каскаду. Рівні експресії ІЛ-6, ІЛ-18, ФНП- $\alpha$  та ІФН- $\gamma$  у слизовій оболонці товстої та прямої кишки пацієнтів із ПІ-СПК були вищими, ніж у контрольній групі та пацієнтів без ПІ-СПК, тоді як рівень експресії ІЛ-10 був нижчим [44, 59]. Не проведено порівняльних досліджень рівня запальних чинників у пацієнтів із ПІ-ФД, без ПІ-ФД та здорових осіб.

### Пошкодження кишкового слизового бар'єра, асоційоване з інфекцією ШКТ

Слизовий кишковий бар'єр складається із симбіотичних бактерій, шару слизу, епітеліальних клітин і міжклітинних з'єднань, а також власної пластинки, що містить сполучну тканину [1]. У пацієнтів з постінфекційними ФШКР патогенів зазвичай усунено, а пошкодження слизового кишкового бар'єра спричинено переважно постінфекційним дисбіозом КМ і хронічним запаленням. Toll-like рецептори (TLR) є типом рецепторних білків, які беруть участь у розпізнаванні мікробних продуктів, що опосередковують імунну відповідь, пов'язану з відповідною інфекцією та передачею запальних сигналів. Гомологічні ліганди, наприклад, флагелін і ліпополісахарид, зв'язуються з TLR та опосередковують активацію зрілих ОК і вивільнення таких медіаторів запалення, як гістамін, триптаза та простагландин  $E_2$ , що може бути основним механізмом, який підтримує кишечний дисбіоз та спричиняє низькоінтенсивне запалення [1, 7, 29].

Кишечний дисбіоз також впливає на нормальний обмін амінокислот, що призводить до зміни складу слизового шару та пошкодження слизового бар'єра. Треонін, що надходить з їжею, використовується для синтезу секреторного муцину, а брак треоніну в дієті може зменшити синтез секреторного муцину в епітеліальних клітинах кишечника. Метаболізм гліцину, серину і треоніну тісно пов'язаний зі збільшенням вмісту деяких видів *Bacteroides* (наприклад, *Bacteroides thetaiotaomicron*) і *Firmicutes* (наприклад, *Faecalibacterium prausnitzii*) [62]. Однак збільшення кількості *Faecalibacterium*, зокрема *F. Prausnitzii*, у пацієнтів із СПК було значно меншим, ніж у здорових осіб. Мікробне різноманіття слизової

оболонки товстої кишки та фекалій у пацієнтів із ПІ-СПК було знижене, а індекс кишкового дисбіозу корелював зі ступенем болю в животі та посиленням діарейного синдрому [30, 42, 51]. У пацієнтів з ФД кількість анаеробних бактерій, зокрема *Prevotella*, *Veillonella*, *Actinomyces*, у слизовій оболонці ДПК була нижчою, ніж у здорових осіб, але недостатня кількість досліджень не дає змоги зробити висновки щодо ролі зміни чисельності *Bacteroides* і *Firmicutes* у пацієнтів з ФД [65].

Так звані щільні з'єднання (щільні контакти) і адгезивні з'єднання є важливими компонентами кишкового слизового бар'єра. Це білкові комплекси, що містять трансмембранні білки (клаудини і оклюдин), молекули адгезії з'єднань і внутрішньоклітинний білок *zonula occludens* (ZO) [2, 53]. До складу адгезивних з'єднань переважно входять E-кадгерин, катенін і актин. Підтверджено, що активація ОК у слизовій оболонці тонкої кишки пацієнтів із СПК корелювала зі зниженням експресії ZO-1 та ступенем тяжкості діарейного синдрому [21, 53]. Активовані ОК вивільняють триптазу, яка зв'язується з рецептором, активованим протеазою (PAR) на базолатеральному боці епітеліальних клітин кишечника. Поєднання PAR з PAR1 призводить до підвищення проникності епітеліальних клітин кишечника через такі механізми, як апоптоз і активація кінази легкого ланцюга міозину (MLCK), що супроводжується перерозподілом білків щільних з'єднань [12]. Прозапальні цитокіни, зокрема ФНП- $\alpha$ , що вивільняються запальними клітинами, можуть спричинити скорочення актиноміозинового кільця у верхній частині епітеліальних клітин кишечника, перерозподіл ZO-1 та оклюдину, зниження трансепітеліального електричного опору і підвищення проникності епітеліальних клітин кишечника для макромолекул шляхом індукції фосфорилування MLCK [53, 59]. У пацієнтів з ФД з інфільтрацією слизової оболонки еозинофілами і ОК трансепітеліальний електричний опір слизової оболонки ДПК зменшується, що також свідчить про порушення цілісності слизового бар'єра [54]. Дослідження показали, що експресія ZO-1 та оклюдину була аномальною, а фосфорилування серинових/треонінових залишків оклюдину — зниженим, що може бути причиною пошкодження цілісності слизової оболонки ДПК [54, 59].

### Вплив шлунково-кишкових інфекцій на ентеричну нервову систему

У слизовій оболонці ШКТ існує велика кількість ОК, що прилягають до нейрон-специфічних енолаза-, речовина P (SP)- і 5-гідрокситриптамін

(5-НТ)-позитивних нервових волокон [58]. Контакт між клітинною мембраною ОК і аксонів сусідніх нервових волокон є структурною основою нейроімунних взаємодій слизової оболонки кишечника. Порівняно зі здоровими особами кількість ОК навколо нервових волокон товсті і термінального відділу клубової кишки у пацієнтів з ПП-СПК значно більша [35]. Експерименти на тваринах і дослідження пацієнтів із СПК з діареєю (СПК-Д) виявили, що фактор росту нервів (NGF) вивільняється ОК, зв'язаними з рецептором тирозинкінази А на сенсорних нервових закінченнях, що сприяє розростанню нервових волокон, які експресують пептид, споріднений гену кальцитоніну (CGRP), і SP. За цих обставин чутливі нервові волокна при стимуляції виділяють більше нейропептидів, пов'язаних з болем (наприклад, CGRP і SP), що призводить до збільшення вісцеральної чутливості [63]. Активовані ОК також вивільняють аденозинтрифосфат, простагландини та інші медіатори запалення, що збуджують холінергічні мотонейрони і стимулюють моторну функцію кишечника [3].

Запальні клітини, такі як ОК та еозинофіли, виробляють і вивільняють NGF та нейротрофін, що призводить до локальної гіперіннервації тканин (нейронного проростання, нейронної і гангліонарної гіпертрофії), що також спричиняє вісцеральну гіперчутливість у пацієнтів із ФД. Крім того, агрегація та дегрануляція дуоденальних еозинофілів у пацієнтів із ФД корелює з підвищенням щільності та проростання тонких нервових волокон у слизовій оболонці ДПК, більше — у пацієнтів з ФД-ЕБС [17, 33]. Також показано, що еозинофільна дуоденальна інфільтрація у пацієнтів з ФД корелювала зі структурними змінами (порушенням структури гангліїв та гліозом) і функціональними порушеннями (зниження реакції кальцію на деполяризацію та електричну стимуляцію) підслизового нервового сплетіння, що може впливати на нейронну і м'язову функцію та призводити до появи клінічних симптомів у пацієнтів з ФД [14].

Ентерохромафінні клітини (ЕХК) концентруються навколо аферентних нервових закінчень слизової оболонки, синтезують і вивільняють його до власної пластинки 5-НТ, що регулює моторику ШКТ шляхом зв'язування з рецепторами 5-НТ<sub>2</sub> і 5-НТ<sub>4</sub>, впливаючи на вісцеральне відчуття через зв'язування з рецептором 5-НТ<sub>3</sub> [49]. Підвищення кількості ЕХК — одна з характерних гострих змін після ентериту, спричиненого *Campylobacter*, що може тривати більше року і розглядається як важливий незалежний предиктор розвитку ПП-СПК. Кількість ЕХК

у слизовій оболонці шлунка хворих із ПП-ФД також була значно більшою, ніж у пацієнтів без ПП-ФД і здорових осіб, а також корелювала зі ступенем запалення слизової оболонки [20].

#### **Вплив шлунково-кишкової інфекції на вісь «мозок — кишечник»**

Ентерична нервова система взаємодіє з центральною нервовою системою, що маніфестує емоційним і фізіологічним стресом, який може впливати на секреторну та бар'єрну функцію слизової оболонки, підвищувати вісцеральну чутливість, змінювати швидкість спорожнення шлунка та кишковий транзит і, навпаки, дисмоторика ШКТ, вісцеральне запалення і пошкодження посилюють сигнали висхідного вісцерального аферентного шляху та впливають на мозкову активність, збільшуючи інтенсивність болю та емоційні/психічні розлади, зокрема тривожність і депресію [25]. Існують два основних нервових регуляторних шляхи, які беруть участь у вісцеральних відчуттях. Перший — збуджувальний шлях регуляції болю, до складу якого входять сенсорні нерви спинного та головного мозку (передня поясна кора, островець, гіпокамп, мигдалина тощо). Функція цього шляху полягає в полегшенні стану вісцеральної гіперчутливості. Другий — гальмівний шлях регуляції болю, до якого належить переважно вагусний аферентний шлях. Він перебуває у пригніченому стані, коли має місце вісцеральна гіперчутливість [32]. Під час хронічного запального процесу збільшення кількості ОК вивільняє ноцицептивні молекули, такі як протаза, гістамін, фактор активації тромбоцитів, лейкотрієни, цитокіни (ФНП-α, ІФН-γ, ІЛ-1β, ІЛ-6), що впливають на сусідні ноцицептивні нейрони, змінюють їх збудливість і сенсорний поріг та спричиняють вісцеральну гіперчутливість [6]. 5-НТ, що вивільняється при дегрануляції ОК, є важливою сигнальною молекулою слизової оболонки, яка значною мірою впливає на функції осі «мозок — кишечник» [22, 26]. Хронічна висока концентрація 5-НТ, зв'язаного з 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторами на ноцицептивних нейронах блукаючого нерва у колоректальній слизовій оболонці, може посилювати сприйняття болю, спричиненого колоректальним розтягненням, яке блокується ваготомією або 5-НТ<sub>3</sub>-антагоністами [25].

#### **Можлива роль інфекції *Helicobacter pylori* при оверлеп-синдромі СПК/ФД**

Хоча метааналіз не виявив асоціації між СПК та інфекцією *H. pylori*, деякі дані свідчать про її



можливу патогенетичну роль [38]. Так, наявність *H. pylori*, цитотоксично-асоційованого гена А та алелей вакуолізуючого цитотоксину А (s1 і s2) у пацієнтів із СПК-Д зустрічались набагато частіше, ніж у контрольній групі [64]. Вакуолізуючий цитотоксин А і білок, що активує нейтрофіли, значно активували ОК та збільшували вивільнення прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6. Перехресне обсерваційне дослідження показало, що лімфоцитоз ДПК значною мірою пов'язаний зі здуттям живота у пацієнтів з ФД, а одночасна наявність лімфоцитозу ДПК та інфекції *H. pylori* значно частіше траплялися у пацієнтів із ФД, ніж у здорових осіб. Багатофакторний аналіз показав, що ймовірність виникнення серйозних симптомів у пацієнтів з тяжким мікроскопічним дуоденітом була в 2,2 рази вищою, ніж у осіб з дуже легким, легким або помірним дуоденітом [19]. Запалення ДПК, спричинене інфекцією *H. pylori*, може відігравати певну роль у патогенезі ПІ-ФД, що має бути підтверджено в дослідженнях у пацієнтів з перехрестом симптомів СПК/ФД.

Ерадикація *H. pylori* поліпшує симптоми у деяких пацієнтів із ФД. Тому Римські критерії IV рекомендують ерадикаційне лікування для хворих на ФД із *H. pylori* [19]. У низці досліджень вивчено ефективність ерадикації *H. pylori* у пацієнтів із СПК, але однозначних висновків не отримано. Немає даних щодо інфікованості *H. pylori* у пацієнтів з оверлеп-синдромом СПК/ФД і користі ерадикації *H. pylori* у таких пацієнтів.

### **Роль неінфекційного запалення у патогенезі синдрому подразненого кишечника, функціональної диспепсії та оверлеп-синдрому**

#### **Синдром надмірного бактеріального росту**

У пацієнтів із СПК та ФД без інфекцій ШКТ в анамнезі тривале слабке запалення слизової оболонки кишечника також може бути пов'язане з надмірним бактеріальним ростом у тонкій кишці. Останніми роками вважають, що синдром надмірного бактеріального росту (СНБР) значною мірою пов'язаний із СПК та іншими функціональними захворюваннями ШКТ. Недавній метааналіз показав, що частота СНБР у пацієнтів із СПК становить 36,7% (95% довірчий інтервал — 24,2–44,6), і наявність СНБР тісно пов'язана із запаленням кишечника [27]. Є кілька досліджень, присвячених вивченню зв'язку між СНБР та ФД. У невеликому бразильському дослідженні СНБР було виявлено у 56,5% (13/23) пацієнтів з ФД і в жодній здоровій особи

( $p = 0,005$ ). Японські дослідники перевірили наявність СНБР у 38 пацієнтів з рефрактерними функціональними захворюваннями ШКТ (11 хворих з ФД, 10 — із СПК та 17 — з оверлеп-синдромом). Хоча СНБР виявлено лише у 2 (5,3%) пацієнтів (в 1 із ФД та 1 із СПК/ФД), його симптоми після застосування левофлоксацину протягом 7 днів значно поліпшилися, а рівень водню в дихальному тесті знизився до норми, що може свідчити про зв'язок між виникненням симптомів ФД і СНБР [28, 46].

Унаслідок надмірного бактеріального росту шкідливих бактерій продукуються різноманітні токсичні речовини (аміак, лактат, ендогенний бактеріальний пептидоглікан тощо). Ці речовини, а також самі бактерії стимулюють імунні клітини кишечника виробляти прозапальні цитокіни, що призводить до стійкого неінтенсивного кишкового запалення, імунної активації, порушення роботи кишечника, бар'єрної функції слизової оболонки та підвищення вісцеральної чутливості. Підтверджено, що збільшення вмісту ІЛ-1 $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$  у слизових оболонках верхніх відділів ШКТ у пацієнтів із СПК асоціюється із СНБР [48]. Бактеріальна транслокація була пов'язана з посиленням місцевої імунної відповіді у слизовій оболонці тонкої кишки, зокрема зі збільшенням кількості плазматичних клітин, що секретують ІgА і ІgМ у власній пластинці [61]. Клінічні дослідження продемонстрували, що рифаксимін, який є селективним кишковим антибіотиком широкого спектра дії щодо грамнегативних та грампозитивних мікроорганізмів, анаеробних і аеробних бактерій, ефективно полегшує симптоми здуття живота у пацієнтів із СПК або ФД. Ефективність рифаксими́ну найчастіше пов'язують з його здатністю ефективно усувати надмірний бактеріальний ріст, причому частота побічних реакцій під час тривалого спостереження була дуже низькою [34, 43, 52].

#### **Харчова алергія**

Дієтичні чинники відіграють важливу роль в етіології та патофізіології СПК і ФД. Крім прямого впливу на чутливі рецептори слизової оболонки, компоненти їжі беруть участь у патогенезі СПК і ФД, спричиняючи імунну відповідь слизової оболонки. У хворих на СПК з харчовою алергією гостра еозинофільна дегрануляція у ДПК та проникність слизової оболонки кишечника підсилюються, у них відзначене 4-разове збільшення частоти atopічних розладів порівняно з контрольною групою. У дослідженні А. Fritscher-Ravens та співавт. розведені харчові антигени вводили безпосередньо в слизову

оболонку ДПК, що відразу спричинило її ушкодження, збільшення міжворсинкових проміжків і кількості внутрішньоепітеліальних лімфоцитів у хворих на СПК з підозрою на харчову непереносність [23]. Еозинофілія ДПК у хворих на ФД часто пов'язана з алергією в анамнезі (зокрема харчовою) та раннім насиченням [57].

При анафілаксії I типу комбінація антитіл IgE і харчових алергенів індукує дегрануляцію ОК та рекрутинг еозинофілів, базофілів і Т-лімфоцитів у слизовій оболонці кишечника. Ці клітини проліферують та виділяють цитокіни (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13). Триптаза, що вивільняється з ОК, активує еозинофіли через рецептор PAR-2, експресований на еозинофілах. Активовані еозинофіли дегранулюють і вивільняють основні білки, що посилює скорочення гладенької мускулатури. Ранні дослідження показали, що у хворих на СПК підвищені титри IgG4 для певних харчових антигенів (пшениця, яловичина, свинина та баранина) порівняно з контрольною групою, а елімінаційна дієта в цілому поліпшує симптоми у таких пацієнтів [15]. У пацієнтів з ФД зареєстрували значно вищі титри антитіл IgG до яєць і соєвих бобів, ніж у контрольній групі [66]. Можна припустити, що симптоми СПК або ФД, спричинені дієтичними антигенами, можуть бути зумовлені сенсibiлізацією ОК, опосередкованою IgG.

### Психічний або ментальний стрес

Дослідження на тваринах і людях продемонстрували, що стрес тісно корелював з активацією запалення та імунної відповіді, а її можливим механізмом є еферентний холінергічний шлях блукаючого нерва і прозапальна та протизапальна дія центральних і периферичних сигнальних шляхів [39]. Порівняно зі щурами контрольної групи кількість CD4<sup>+</sup>-Т-лімфоцитів та експресія оклюдину і ZO-1 у слизовій оболонці ДПК у стресованих щурів значно зменшувалися. Результати досліджень показали, що гострий стрес може призвести до порушення імунної функції слизової оболонки ДПК, пошкодження слизового бар'єра і підвищення проникності кишечника. Крім того, виділення гіпоталамусом кортикотропін-релізінг фактора під час стресу збільшується, що спричиняє дегрануляцію ОК у клубовій кишці та вивільнення ФНП-α і триптази та підвищує проникність кишечника [55]. Інші дослідження підтвердили наявність зв'язку між запаленням і психічними розладами та показали, що пацієнти з тривожністю і депресією мали імунну дисфункцію, про що свідчило підвищення вмісту сироваткового С-реактивного білка, ІЛ-6,

ІЛ-5, ІЛ-13, ФНП-α та інших медіаторів запалення [9]. Пацієнти з оверлеп-синдромом СПК/ФД мали серйозніші психологічні проблеми, ніж особи без симптомів перехресту. Багатовимірний логістичний регресійний аналіз показав, що тривожність була незалежним чинником, що впливав на перехрест симптомів СПК і ФД [41]. Тому на практиці у пацієнтів із ФКШР та болем в епігастрії або внизу живота часто використовують антидепресанти, причому їхня ефективність набагато більша при СПК, ніж при ФД [18].

Таким чином, СНБР, харчова алергія і психологічний стрес при оверлеп-синдромі СПК/ФД беруть участь у локальному або системному хронічному запаленні та імунній дисфункції як стимулятори. Зміни з боку ОК, еозинофілів і лімфоцитів, а також збільшення вивільнених ними прозапальних цитокінів призводять до підвищення кишкової проникності та розладу осі «мозок—кишечник», що спричиняє появу гастроінтестинальних симптомів за механізмами, подібними до ПІ-СПК/ПІ-ФД.

### Вплив на запальні механізми як один з ефективних методів лікування при оверлеп-синдромі

Різні методи лікування, такі як елімінаційна дієта, ерадикація *H. pylori*, антибіотики (насамперед рифаксимін) та антидепресанти/анксиолітики (нейромодулятори), здатні усувати ініціувальні чинники запальної реакції, нині розглядають як потенційні ефективні терапевтичні опції у пацієнтів з оверлеп-синдромом СПК/ФД [8].

Найбільша кількість літературних даних щодо ефективності при ПІ-СПК та ФД стосується рифаксиміну. Як відомо, рифаксимін-α («Альфа Нормікс®») є селективним кишковим антибіотиком широкого спектра дії щодо грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів, анаеробних і аеробних бактерій, чия ефективність доведена у великих рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях (особливо у дослідженнях TARGET 1, 2, 3) при лікуванні надлишкового бактеріального росту, діареї і здуття живота у хворих на СПК [34, 43, 52]. Препарат має порівнянний з плацебо високий профіль безпечності, зумовлений низькою абсорбцією, і не спричиняє системних побічних ефектів. Рифаксимін діє лише в просвіті кишечника та виводиться переважно з фекаліями. Препарат не метаболізується в печінці, тому при його застосуванні система цитохрому P450 не задіяна і будь-яких клінічно значущих взаємодій з іншими препаратами не відбувається. Його дія на нормальну КМ обмежується періодом застосування, він не спричиняє

розвитку резистентності, тому ефективний при кожному повторному застосуванні. Крім того, останніми роками встановлено, що рифаксимін має пробіотичні властивості, зокрема збільшує кількість корисних *Lactobacillus*. З огляду на це рифаксимін- $\alpha$  розглядають як селективний кишковий антибіотик та кишковий еубіотик [43, 59].

У дослідженні A. Lembo та співавт., що охопило 2438 пацієнтів із СПК, у 1384 (56,8%) з них відзначено клінічну відповідь на лікування рифаксиміном щодо абдомінального болю (зменшення порівняно з вихідним рівнем на  $\geq 30\%$  протягом  $\geq 2$  з перших 4 тиж спостереження після лікування) [34]. Після першого повторного курсу лікування рифаксиміном також відзначено статистично значущо більшу частку пацієнтів зі зменшенням больового синдрому порівняно з плацебо (53,9 та 44,4% відповідно,  $p = 0,02$ ). Схожі результати отримано після другого курсу лікування (52,9 і 44,7%,  $p = 0,047$ ). У групі пацієнтів, які отримували рифаксимін, також відзначено статистично значущо більшу кількість осіб з  $\geq 50\%$  зменшенням абдомінального болю протягом 18 тиж спостереження (47,9 та 35,9%,  $p = 0,004$ ). Зроблено висновок, що рифаксимін є ефективним засобом для зменшення абдомінального болю у хворих на СПК-Д. Це єдиний антибіотик, офіційно рекомендований FDA для лікування хворих на СПК без запору. Вважають, що його клінічна ефективність при СПК безпосередньо пов'язана з високою ефективністю при СНБР. В одному з останніх метааналізів (32 дослідження, 1331 пацієнт) показано, що застосування рифаксими́ну- $\alpha$  сприяло ефективному розрішенню СНБР у 72,9% (95% довірчий інтервал – 65,5–79,8) хворих [43]. Також варто уваги результати недавно опублікованого рандомізованого плацебоконтрольованого дослідження застосування рифаксими́ну- $\alpha$  у 86 пацієнтів з ФД [52]. Пацієнтів було рандомізовано на дві групи: перша отримувала рифаксимін- $\alpha$  в дозі 400 мг тричі на добу, друга – плацебо протягом 2 тиж. Період спостереження становив 8 тиж. До кінця спостереження у групі, що приймала рифаксимін- $\alpha$ , кількість пацієнтів зі значним поліпшенням симптоматики (адекватне полегшення) була статистично значущо більшою, ніж у контрольній групі (78 і 52%;  $p = 0,02$ ).

Крім зазначених вище, методи лікування, які пригнічують проміжні ланки запалення, можуть

бути ефективними для пацієнтів із оверлеп-синдромом СПК/ФД. До таких препаратів належать 5-аміносаліцилова кислота (месалазин), стабілізатори ОК (динатрія хромоглікат), агоністи 5-НТ<sub>4</sub>-рецепторів (тегасерод), антагоністи рецепторів 5-НТ<sub>3</sub> (алосетрон і силансетрон), інгібітори триптофан гідроксилази [4, 10, 31, 36]. Однак немає достатньої кількості клінічних досліджень, які б підтвердили ефективність цих методів лікування у пацієнтів з оверлеп-синдромом СПК/ФД.

### Висновки

Аналіз субтипів перехресту симптомів СПК/ФД показав, що СПК із запором був найпоширенішим субтипом у групі перехресту із ФД-ПДС, тоді як СПК-Д – у групі ФД-ЕБС [13]. Це свідчить про те, що вісцеральна гіперчутливість або дисмоторика всього ШКТ, а також аномальне сприйняття та обробка болю у центральній нервовій системі можуть бути важливими патофізіологічними характеристиками оверлеп-синдрому СПК/ФД. Супутня патологія із психологічними або психічними розладами також підвищує ризик синдрому перехресту. Запалення може бути залученим у будь-яку ланку зазначеного патогенезу. Механізм запалення при оверлеп-синдромі СПК/ФД можна узагальнити як сукупність різних чинників (гостра шлунково-кишкова інфекція, порушення КМ, харчова алергія або стрес), які призводять до пошкодження кишкового епітеліального бар'єра і презентації антигену, що спричиняє активацію запальних клітин та вивільнення прозапальних цитокінів і хемокінів. Це супроводжується запаленням слизової оболонки ШКТ різного ступеня та імунною відповіддю, що призводить до вісцеральної гіперчутливості, дисфункції моторики, чутливості та секреції ШКТ. Порівняно із пацієнтами лише із СПК або ФД системне або місцеве запалення ШКТ, спричинене інфекцією, дієтою, зміною мікробіоти, психічними чи психологічними чинниками, у пацієнтів із перехрестом симптомів СПК/ФД може бути очевиднішим. Необхідно провести дослідження, спрямовані на підтвердження патогенезу оверлеп-синдрому СПК/ФД, а також якісніші багатоцентрові та з великою вибіркою клінічні дослідження способів оптимізації лікування цієї когорти пацієнтів.

*С. М. Ткач, А. Е. Дорофеев читали лекції для компанії «Сона-Фармексім».*

*Участь авторів: збір матеріалу – С. Т., Н. Х., А. Д.; опрацювання матеріалу – А. Д.; написання тексту – С. Т.; редактування – Н. Х., А. Д.*

## Список літератури

1. Alonso C., Vicario M., Pigrau M., Lobo B., Santos J. Intestinal barrier function and the brain-gut axis // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2014. — Vol. 817. — P. 73—113.
2. Anderson J. M. Molecular structure of tight junctions and their role in epithelial transport // *News Physiol. Sci.* — 2001. — Vol. 16. — P. 126—130.
3. Balestra B., Vicini R., Cremon C. et al. Colonic mucosal mediators from patients with irritable bowel syndrome excite enteric cholinergic motor neurons // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2012. — Vol. 24. — P. 1118-e570.
4. Barbara G., Cremon C., Annese V. et al. Randomised controlled trial of mesalazine in IBS // *Gut.* — 2016. — Vol. 65. — P. 82—90.
5. Barbara G., Stanghellini V., De Giorgio R. et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 126. — P. 693—702.
6. Barbara G., Wang B., Stanghellini V. et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 132. — P. 26—37.
7. Bhattarai Y., Muniz Pedrego D. A., Kashyap P. C. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2017. — Vol. 312. — P. G52-G62.
8. Black C. J., Burr N. E., Camilleri M. et al. Efficacy of pharmacological therapies in patients with IBS with diarrhoea or mixed stool pattern: systematic review and network meta-analysis // *Gut.* — 2020. — Vol. 69. — P. 74—82.
9. Blume J., Douglas S. D., Evans D. L. Immune suppression and immune activation in depression // *Brain Behav Immun.* — 2011. — Vol. 25. — P. 221—229.
10. Brown P. M., Drossman D. A., Wood A. J. et al. The tryptophan hydroxylase inhibitor LX1031 shows clinical benefit in patients with nonconstipating irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 141. — P. 507—516.
11. Chen J., Zhang Y., Deng Z. Imbalanced shift of cytokine expression between T helper 1 and T helper 2 (Th1/Th2) in intestinal mucosa of patients with post-infectious irritable bowel syndrome // *BMC Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 12. — P. 91.
12. Chin A. C., Vergnolle N., MacNaughton W. K., Wallace J. L., Hollenberg M. D., Buret A. G. Proteinase-activated receptor 1 activation induces epithelial apoptosis and increases intestinal permeability // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2003. — Vol. 100. — P. 11104—11109.
13. Choi Y. J., Kim N., Yoon H. et al. Overlap between irritable bowel syndrome and functional dyspepsia including subtype analyses // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2017. — Vol. 32. — P. 1553—1561.
14. Cirillo C., Bessisow T., Desmet A. S., Vanheel H., Tack J., Vandenberghe P. Evidence for neuronal and structural changes in submucosal ganglia of patients with functional dyspepsia // *Am. J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 110. — P. 1205—1215.
15. Cuomo R., Andreozzi P., Zito F. P., Passananti V., De Carlo G., Sarnelli G. Irritable bowel syndrome and food interaction // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20. — P. 8837—8845.
16. David L., Babin A., Picos A., Dumitrascu D. L. Small intestinal bacterial overgrowth is associated with intestinal inflammation in the irritable bowel syndrome // *Clujul Med.* — 2014. — Vol. 87. — P. 163—165.
17. Demir I. E., Schäfer K. H., Tieftrunk E., Friess H., Ceyhan G. O. Neural plasticity in the gastrointestinal tract: chronic inflammation, neurotrophic signals, and hypersensitivity // *Acta Neuropathol.* — 2013. — Vol. 125. — P. 491—509.
18. Drossman D. A., Tack J., Ford A. C., Szigethy E., Törnblom H., Van Oudenhove L. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (disorders of gut-brain interaction): a Rome foundation working team report // *Gastroenterology.* — 2018. — Vol. 154. — P. 1140—1171, e1.
19. Du L. J., Chen B. R., Kim J. J., Kim S., Shen J. H., Dai N. Helicobacter pylori eradication therapy for functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — Vol. 22. — P. 3486—3495.
20. Dunlop S. P., Jenkins D., Neal K., Spiller R. C. Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS // *Gastroenterology.* — 2003. — Vol. 125. — P. 1651—1659.
21. Farré R., Vicario M. Abnormal barrier function in gastrointestinal disorders // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2017. — Vol. 239. — P. 193—217.
22. Fichna J., Storr M. A. Brain-gut interactions in IBS // *Front Pharmacol.* — 2012. — Vol. 3. — P. 127.
23. Fritscher-Ravens A., Pflaum T., Mösinger M. et al. Many patients with irritable bowel syndrome have a typical food allergies not associated with immunoglobulin E // *Gastroenterology.* — 2019. — Vol. 157. — P. 109—118, e5.
24. Futagami S., Itoh T., Sakamoto C. Systematic review with meta-analysis: post-infectious functional dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2015. — Vol. 41. — P. 177—188.
25. Gaman A., Kuo B. Neuromodulatory processes of the brain-gut axis // *Neuromodulation.* — 2008. — Vol. 11. — P. 249—259.
26. Gershon M. D., Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 132. — P. 397—414.
27. Ghoshal U. C., Nehra A., Mathur A., Rai S. A meta-analysis on small intestinal bacterial overgrowth in patients with different subtypes of irritable bowel syndrome // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2020. — Vol. 35. — P. 922—931.
28. Gurusamy S. R., Shah A., Talley N. J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2021. — Vol. 116. — P. 935—942.
29. Holtmann G., Shah A., Morrison M. Pathophysiology of functional gastrointestinal disorders: a holistic overview // *Dig. Dis.* — 2017. — Vol. 35. — P. 5—13.
30. Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A. et al. Faecal microbiota composition and host-microbe cross-talk following gastroenteritis and in postinfectious irritable bowel syndrome // *Gut.* — 2014. — Vol. 63. — P. 1737—1745.
31. Jin M., Mo Y., Ye K., Chen M., Liu Y., He C. Efficacy of serotonin receptor agonists in the treatment of functional dyspepsia: a meta-analysis // *Arch. Med. Sci.* — 2019. — Vol. 15. — P. 23—32.
32. Jones M. P., Dilley J. B., Drossman D., Crowell M. D. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2006. — Vol. 18. — P. 91—103.
33. Lee M. J., Jung H. K., Lee K. E., Mun Y. C., Park S. Degranulated eosinophils contain more fine nerve fibers in the duodenal mucosa of patients with functional dyspepsia // *J. Neurogastroenterol. Motil.* — 2019. — Vol. 25. — P. 212—221.
34. Lembo A., Pimentel M., Rao S. S. et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Gastroenterology.* — 2016. — Vol. 151. — P. 1113—1121.
35. Li X., Chen H., Lu H. et al. The study on the role of inflammatory cells and mediators in postinfectious functional dyspepsia // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 45. — P. 573—581.
36. Madia V. N., Messori A., Saccoliti F. et al. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome // *Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem.* — 2020. — Vol. 19. — P. 342—369.
37. Mearin F., Pérez-Oliveras M., Perelló A. et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 129. — P. 98—104.
38. Ng Q. X., Foo N. X., Loke W. et al. Is there an association between Helicobacter pylori infection and irritable bowel syndrome? A meta-analysis // *World J. Gastroenterol.* — 2019. — Vol. 25. — P. 5702—5710.
39. O'Malley D., Quigley E. M., Dinan T. G., Cryan J. F. Do interactions between stress and immune responses lead to symptom exacerbations in irritable bowel syndrome? // *Brain Behav Immun.* — 2011. — Vol. 25. — P. 1333—1341.
40. Perveen I., Rahman M. M., Saha M., Rahman M. M., Hasan M. Q. Prevalence of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia, overlapping symptoms, and associated factors in a general population of Bangladesh // *Indian J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 33. — P. 265—273.
41. Piacentino D., Cantarini R., Alfonsi M. et al. Psychopathological features of irritable bowel syndrome patients with and without functional dyspepsia: a cross sectional study // *BMC Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 11. — P. 94.



42. Pittayanon R, Lau J.T., Yuan Y. et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome—a systematic review // *Gastroenterology*.— 2019.— Vol. 157.— P. 97—108.
43. Rivkin A, Rybalov S. Update on the management of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: focus on rifaximin and eluxadoline // *Pharmacotherapy*.— 2016.— Vol. 36.— P. 300—316.
44. Schmulson M, Pulido-London D., Rodriguez O. et al. Lower serum IL-10 is an independent predictor of IBS among volunteers in Mexico // *Am. J. Gastroenterol.*— 2012.— Vol. 107.— P. 747—753.
45. Shariati A., Fallah F, Pormohammad A. et al. The possible role of bacteria, viruses, and parasites in initiation and exacerbation of irritable bowel syndrome // *J. Cell. Physiol.*— 2019.— Vol. 234.— P. 8550—8569.
46. Shimura S, Ishimura N., Mikami H. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with refractory functional gastrointestinal disorders // *J. Neurogastroenterol. Motil.*— 2016.— Vol. 22.— P. 60—68.
47. Spiller R.C. Postinfectious functional dyspepsia and postinfectious irritable bowel syndrome: different symptoms but similar risk factors // *Gastroenterology*.— 2010.— Vol. 138.— P. 1660—1663.
48. Srivastava D., Ghoshal U., Mittal R.D., Ghoshal U.C. Associations between IL-1RA polymorphisms and small intestinal bacterial overgrowth among patients with irritable bowel syndrome from India // *Neurogastroenterol. Motil.*— 2014.— Vol. 26.— P. 1408—1416.
49. Stasi C., Bellini M., Bassotti G., Blandizzi C., Milani S. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome // *Tech Coloproctol.*— 2014.— Vol. 18.— P. 613—621.
50. Sun Y.F., Li Y.Q., Wang Y.P. The feature of clinical symptoms and health-related quality of life in patients with overlapping functional dyspepsia and irritable bowel syndrome // *Chin. J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 11.— P. 492—494.
51. Sundin J., Rangel I., Fuentes S. et al. Altered faecal and mucosal microbial composition in post-infectious irritable bowel syndrome patients correlates with mucosal lymphocyte phenotypes and psychological distress // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2015.— Vol. 41.— P. 342—351.
52. Tan V.P., Liu K.S., Lam F.Y., Hung I.F., Yuen M.F., Leung W.K. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2017.— Vol. 45.— P. 767—776.
53. Tsukita S., Katsuno T., Yamazaki Y., Umeda K., Tamura A., Tsukita S. Roles of ZO-1 and ZO-2 in establishment of the belt-like adherens and tight junctions with paracellular permeable barrier function // *Ann. N Y Acad. Sci.*— 2009.— Vol. 1165.— P. 44—52.
54. Vanheel H., Vicario M., Vanuytsel T. et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia // *Gut.*— 2014.— Vol. 63.— P. 262—271.
55. Vanuytsel T., van Wanrooy S., Vanheel H. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism // *Gut.*— 2014.— Vol. 63.— P. 1293—1299.
56. Von Wulffen M., Talley N.J., Hammer J. et al. Overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia in the clinical setting: prevalence and risk factors // *Dig. Dis. Sci.*— 2019.— Vol. 64.— P. 480—486. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5343-6>.
57. Walker M.M., Salehian S.S., Murray C.E. et al. Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy—an association with allergy and functional dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2010.— Vol. 31.— P. 1229—1236.
58. Wang L.H., Fang X.C., Pan G.Z. Relationship between mast cells and nerve fibers in the intestinal mucosa in patients with irritable bowel syndrome // *Chin. J. Dig.*— 2003.— Vol. 23.— P. 332—335.
59. Wang C., Fang X. Inflammation and overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia // *J. Neurogastroenterol. Motil.*— 2021.— Vol. 27.— P. 153—164.
60. Wensaas K.A., Hanevik K., Hausken T. et al. Postinfectious and sporadic functional gastrointestinal disorders have different prevalences and rates of overlap: results from a controlled cohort study 3 years after acute giardiasis // *Neurogastroenterol. Motil.*— 2016.— Vol. 28.— P. 1561—1569.
61. Woodcock N.P., Robertson J., Morgan D.R., Gregg K.L., Mitchell C.J., MacFie J. Bacterial translocation and immunohistochemical measurement of gut immune function // *J. Clin. Pathol.*— 2001.— Vol. 54.— P. 619—623.
62. Wrzosek L., Miquel S., Noordine M.L. et al. *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Faecalibacterium prausnitzii* influence the production of mucus glycans and the development of goblet cells in the colonic epithelium of a gnotobiotic model rodent // *BMC Biol.*— 2013.— Vol. 11.— P. 61.
63. Xu X.J., Zhang Y.L., Liu L., Pan L., Yao S.K. Increased expression of nerve growth factor correlates with visceral hypersensitivity and impaired gut barrier function in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a preliminary explorative study // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2017.— Vol. 45.— P. 100—114.
64. Yakoob J., Abbas Z., Naz S., Islam M., Jafri W. Virulence markers of *Helicobacter pylori* in patients with diarrhoea-dominant irritable bowel syndrome // *Br. J. Biomed. Sci.*— 2012.— Vol. 69.— P. 6—10.
65. Zhong L., Shanahan E.R., Raj A. et al. Dyspepsia and the microbiome: time to focus on the small intestine // *Gut.*— 2017.— Vol. 66.— P. 1168—1169.
66. Zuo X.L., Li Y.Q., Li W.J. et al. Alterations of food antigen-specific serum immunoglobulins G and E antibodies in patients with irritable bowel syndrome and functional dyspepsia // *Clin. Exp. Allergy.*— 2007.— Vol. 37.— P. 823—830.

S. M. Tkach<sup>1</sup>, A. E. Dorofeev<sup>2</sup>, N. V. Kharchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

## Modern views on the mechanisms of pathogenesis and tactics of management of patients with overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. Review

Such widespread functional gastrointestinal disorders as irritable bowel syndrome (IBS) and functional dyspepsia (FD), although not represented by any obvious structural lesions of the gastrointestinal tract, but they seriously affect quality of life of many patients. According to epidemiological data, 26.7—48.7% of IBS patients and 20.0—42.1% of patients with FD have a crossover of symptoms, also known as overlap IBS/FD syndrome. Overlap syndrome usually leads to more serious clinical manifestations, deterioration of quality of life and complica-

tions. Chronic low-intensity post-infectious inflammation or non-infectious microinflammation and the immune response play an important role in the pathogenesis of both IBS and FD, leading to visceral hypersensitivity, dysfunction of «brain-gut» axis and intestinal mucosal barrier, which are usually the cause of IBS or FD. However, whether inflammation has the same mechanism in the syndrome of the overlap of IBS and FD (IBS/FD) remains unclear. The presented review considers the latest advances in the study of inflammatory mechanisms in IBS/FD and proposes new treatment tactics. Current data on the role of gastrointestinal infection, secondary chronic inflammation and immune response, intestinal mucosal barrier damage associated with gastrointestinal infection, effects of gastrointestinal infections on the enteric nervous system and the «gut-brain» axis, possible role of *Helicobacter pylori* infection at the overlap of IBS/FD are discussed. The role of non-infectious inflammation, in particular, bacterial overgrowth syndrome, food allergy, psychological or mental stress in the pathogenesis of IBS, FD and IBS/FD overlapping is also considered. The modern tactics of treatment and management of such patients, which is based on the impact on inflammatory mechanisms also are presented.

**Keywords:** functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, overlap syndrome.

---

**Контактна інформація**

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.,  
гол. наук. співр. відділу профілактики та лікування цукрового діабету та його ускладнень  
<http://orcid.org/0000-0003-1772-9562>  
E-mail: [tkachsergio@yahoo.com](mailto:tkachsergio@yahoo.com)

Стаття надійшла до редакції 17 січня 2022 р.

**ДЛЯ ЦИТУВАННЯ**

- Ткач С. М., Дорофеев А. Е., Харченко Н. В. Сучасні погляди на механізми патогенезу і тактику ведення хворих із перехрестом симптомів функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника // Сучасна гастроентерологія. – 2022. – № 1–2. – С. 63–72. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-1-63>.
- Тkach SM, Dorofeev AE, Kharchenko NV. Modern views on the mechanisms of pathogenesis and tactics of management of patients with overlap of irritable bowel syndrome and functional dyspepsia [in Ukrainian]. Modern Gastroenterology. 2022;1-2:63-72. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-1-63>.



Н. Б. Губергріц<sup>1</sup>, Н. В. Беляєва<sup>1</sup>, К. Ю. Ліневська<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Багатопрофільний медичний центр «Інто-Сана», Одеса

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

## Ранні уявлення про харчування, травлення, захворювання шлунково-кишкового тракту та їхнє лікування: від Парацельса до Гельмонта і Декарта

Парацельс взяв на себе відповідальність за інтелектуальну реконструкцію західної медицини XVI ст. Як лікар-алхімік він став затятим прихильником хімічної фармакології та терапії і таким самим противником медичної доктрини свого часу. Його праці були численними. Одна з них — «Prognostication» поклала початок відмежуванню хімії як науки від алхімії. Його дослідження також указують на глибокі знання у галузі науки та принципів магнетизму. Будучи членом культу герметизму, він рішуче підтримував «три принципи» арабських алхіміків, які ґрунтуються на застосуванні ртуті (характеризується плинністю, тяжкістю та «металевістю»), сірки (має здатність до горіння) та солі (спостерігається міцність і відносна хімічна інертність). Парацельс вважав, що головною позитивною метою алхімії є відкриття ліків для лікування захворювань, і таким чином він став лідером у застосуванні наукових принципів у медицині. У цьому відношенні його зусилля щодо комбінування ятрохімії і алхімії зрештою увінчалися створенням основ для розвитку сучасної фармакології. Фактично не є несподіваним, що він відомий як попередник хімічної фармакології та терапії, а також як найоригінальніший мислитель у галузі медицини XVI ст.

У XVII ст., будучи учнем Парацельса, ван Гельмонт вважав, що кожен матеріальний процес тіла забезпечується спеціальним життєвим принципом. За винятком кількох екзотичних богословських поглядів, ван Гельмонт позиціонувався як хімік та першокласний вчений. Його міркування про те, що всі фізіологічні процеси є ферментативними реакціями і в шлунку міститься спеціальна травна речовина (кислота), були пророчими, але знадобилося цілих три століття, щоб їх науково обґрунтувати.

Інтерес філософа Рене Декарта (1596—1650) до шлунка відбиває його інтелектуальний пошук у визначенні фізичного місцезнаходження людської душі. Як прихильник ятроматематичної школи Декарт розглядав людське тіло як матеріальну машину, функції якої спрямовуються раціональним духом і, як у подальшому було визначено вченим, містяться у шишкоподібній залозі. Судження про те, що живіт чи сонячне сплетіння є джерелом душі, було частиною поширеного прагнення пізнати місцезнаходження людської душі та її «секрет».

**Ключові слова:** Парацельс, Гельмонт, Декарт, алхімія, філософія.

Небагато було особистостей в історії, які зробили такий значний вплив на медицину і фармакологію. Таким був ятрохімік і непередбачуваний геній Філіп Ауреол Теофрастус Бомбаст фон Гогенгайм (1493—1541). Ім'я Парацельс, як вважають, було придумано самим ученим для латинізації імені батька, von Hohenheim, а також, можливо, як бажання розглядати свої навички як подібні умінням відомого квазіримського лікаря Цельсуса. Велика кількість портретів Парацельса,

виявлених у старих книгах і на деяких картинах, є водночас різними і схожими. Містичні погляди Парацельса або ті, які йому приписують, є, ймовірно, екзотичними, ніж корисними. Наприклад, він вірив у гномів у надрах землі, ундін у морях, сильфід у повітрі та саламандр (по центру) у вогні. Це були містичні істоти, що складаються з душ, які відповідають чотирьом стихіям. Парацельс стверджував, що ці істоти знають таємниці лише певного елемента, в якому вони живуть. Він уважав, що життя наявне в кожній речовині, матеріалі, рослині, тварині, що володіє астральним тілом. Істоти мінералів він називав

стануар, рослинного царства — леффас, тоді як астральні тіла тварин були відомі як евестри. На його думку, евестра подорожує за межі тіла і може довго жити після смерті. Він вірив, що Людина є мікрокосмом, а Всесвіт — макрокосмом. Таким чином, вони неперівнянні один з одним, але існують в одній реальності та розрізняються лише за формою. Одним з основних компонентів його віри був вплив зірок на формування людської душі та суті, тим самим визначаючи різні температури і таланти людських рас. Найбільший інтерес заслуговує його думка, що матеріальна частина Людини, живого тіла, представлена Мумією, керованою Аркеусом, який ефективно контролював тіло і розцінювався Парацельсом як кінцевий життєвий принцип, що постачає внутрішній бальзам, загоює рани, виліковує хвороби та контролює дії різних органів. Хоча його ранні медичні погляди щодо застосування ртуті, сірки і солі як складових усього суцього були багатобічними, успіхи в науковій думці заплутали його перші високі поняття і загубилися в дивних поняттях змішання зоряної ртуті, сірки, солі, духу, душі та тіла. Парацельс (рис. 1) узяв на себе відповідальність за інтелектуальну реконструкцію західної медицини XVI ст. Як лікар-алхімік він став зятим прихильником хімічної фармакології та терапії і таким самим противником медичної доктрини свого часу. Його праці були численними. Одна з них — «Prognostication» (див. рис. 1, праворуч наведено титульний лист) поклала початок відмежуванню хімії як науки від алхімії. Його дослідження також указують на глибокі знання у галузі науки та принципів



Рис. 1. Парацельс та його праця «Prognostication» [1, 2]

магнетизму. Будучи членом культу герметизму, він рішуче підтримував «три принципи» арабських алхіміків, які ґрунтуються на застосуванні ртуті (характеризується плинністю, тяжкістю та «металевістю»), сірки (має здатність до горіння) та солі (спостерігається міцність і відносна хімічна інертність). Парацельс уважав, що головною позитивною метою алхімії є відкриття ліків для лікування захворювань, і таким чином він став лідером у застосуванні наукових принципів у медицині. У цьому відношенні його зусилля щодо комбінування ятрохімії і алхімії зрештою увінчалися створенням основ для розвитку сучасної фармакології. Фактично не є несподіваним, що він відомий як попередник хімічної фармакології та терапії, а також як найоригінальніший мислитель у галузі медицини XVI ст.

Парацельсу приписують уведення опію та ртуті в арсенал західної медицини. Він не концентрував уваги на підшлунковій залозі. Парацельс уважав, що шлунок людини містить кислоту, отриману з питних кислотних лікувальних вод («голодна кислота»), дія якої необхідна для травлення і, як частина каталітичного процесу, — для запобігання утворенню осаду та каменів в організмі. Його відвертий стиль і непопулярні для того часу погляди призвели до передчасної смерті під час бійки в таверні «Білий кінь» у Зальцбурзі в 1541 р. (упровадження нових думок спричинило ворожість і агресивність, що спостерігається і в наш час).

Його поховали на кладовищі Святого Себастьяна. Один із сучасників припустив, що смерть Парацельса замовлена ортодоксальним медичним факультетом, але достатніх підстав для такої гіпотези немає. Незважаючи на наявність великої кількості ворогів серед колеґ-лікарів, Парацельс мав учнів. Йому поклонялися як алхімічному королю, називали «німецьким Гермесом», але його репутація чудового зцілителя змушувала деяких бачити в ньому Фауста, який перевтілювався.

Жан Баптист ван Гельмонт (1577–1644) (рис. 2, ліворуч) спочатку навчався як монах капучин, але був розчарований церковним життям і надалі став інноваційним хіміком, роботи якого вплинули не лише на мислення, а і на формування глибоких духовних концепцій. Він був високоосвіченою людиною, мав оригінальний розум і велику силу духу. Його погляди коливалися між релігійною моральністю, містицизмом та науковою реальністю. Багато принципів випереджали його епоху і, як наслідок, спричиняли невдоволення і скептицизм усього суспільства. Блискучий хімік та надзвичайно творчий мислитель, ван Гельмонт створив ятрохімічну школу



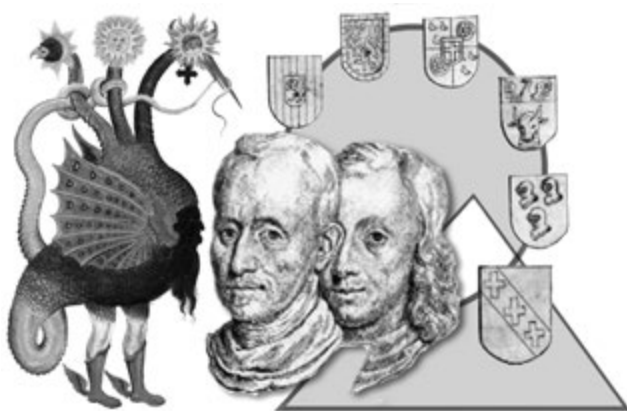
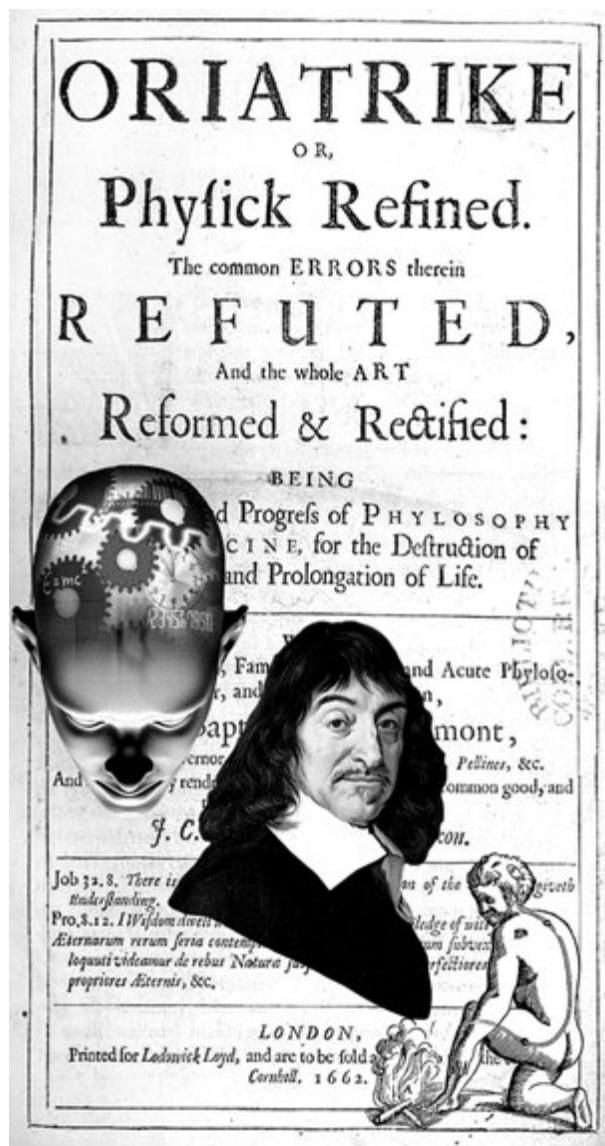


Рис. 2. Жан Баптист ван Гельмонт та його син [1]

лікарів, що охоплювала не лише науку (зокрема алхімію), а і Каббалу. Він намагався розробити всеосяжну філософію, здатну забезпечити раціональне та божественне пояснення всіх аспектів функціонування організму. Будучи учнем Парацельса, Гельмонт вважав, що кожен матеріальний процес тіла забезпечується спеціальним життєвим принципом, який він називав «Блас». Головний постулат концепції полягав у тому, що основний життєвий принцип («Блас») перебував під контролем почуттів і мотивів душі «*anima sensitive motivaque*», місце розташування яких визначалося по-різному і могло бути в ділянці сонячного сплетіння або, можливо, у воротарі шлунка. Гельмонт стверджував, що всі хіміко-фізіологічні процеси регулюються з цієї ділянки, і вважав ділянку зв'язком між божественним та людським. На його думку, функції людини ґрунтуються на хімічних процесах. Він припустив, що шлункова кислота може бути неорганічною кислотою, так само як азотна або соляна кислота. У процесі дистиляції солі та глини ван Гельмонт отримав «есенцію морської солі» (соляну кислоту) — *spiritus salis marina* і продемонстрував, що розчин може бути використаний для розчинення каменів у нирках людини.

За винятком кількох екзотичних богословських поглядів, Гельмонт позиціонувався як хімік і першокласний вчений. Його судження про те, що всі фізіологічні процеси є ферментативними реакціями і в шлунку міститься спеціальна травна речовина (кислота), були пророчими, але знадобилося цілих три століття, щоб їх науково обґрунтувати. Уже після смерті його син (див. рис. 2, праворуч) опублікував більшість праць батька, зокрема в 1648 р. — головну наукову працю «*Ortus Medicinae*» (рис. 3, задній план). Вони є моделлю інноваційного мислення і чудового знання хімічних методик.

Рис. 3. Рене Декарт на тлі праці Жана Баптиста ван Гельмонта «*Ortus Medicinae*» [2]

Інтерес філософа Рене Декарта (1596–1650) (див. рис. 3) до шлунка відображує його інтелектуальний пошук фізичного місця перебування людської душі. Як прихильник ятроматематичної школи Декарт розглядав людське тіло як матеріальну машину (див. рис. 3, ліворуч), функції якої спрямовуються раціональним духом і, як надалі було визначено вченим, містяться в шишкоподібній залозі. Судження про те, що живіт або сонячне сплетіння є джерелом душі, було частиною поширеного прагнення пізнати місце людської душі та її «секрет» — Святий Грааль філософської фізіології. Крім реконструкції філософії в єдину систему визначення істини, змодельовану математичним способом і підтримувану строгим раціоналізмом, Декарт розглядав багато аспектів філософії з позицій нового способу

мислення. Його працю «De Homine» (1662) зазвичай розглядають як один з перших серйозних європейських підручників з фізіології.

Отже, розвиток медицини та уявлень про травлення в часи Парацельса і Гельмонта тривав, будучи ще дуже далеко від реальності.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування — Н. Г.; збір та опрацювання матеріалу — Н. Б.; написання тексту — К. Л.*

## Список літератури

1. Думанский Ю. В., Губергриц Н. Б. Панкреатология в искусстве. — Донецк: Лебедь, 2013. — 252 с.
2. Modlin I.M., Kidd M. The paradox of the Pancreas: from Wirsung to Whipple. — Hannover: Politzki Print Productions, 2004. — 430 p.

N. B. Gubergrits<sup>1</sup>, N. V. Byelyayeva<sup>2</sup>, K. Y. Linevska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Multifield Medical Center *Into-Sana*, Odesa

<sup>2</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv

## Early concepts of nutrition, digestion, diseases of the gastrointestinal tract and their treatment: from Paracelsus to Helmont and Descartes

Paracelsus took over the responsibility for the intellectual reconstruction of Western medicine of the 16th century. As an alchemist physician, he supported chemical pharmacology and therapy and opposed medical doctrine of that time. His writings were numerous and included Prognostication, which separated chemistry as a science from alchemy. His research reflected a deep knowledge of science and principles of magnetism. Being a member of the Hermetic cult, he strongly supported the «three principles» of Arab alchemists, based on the use of mercury (characterized by fluidity, heaviness and «metallicity»), sulfur (ability to burn) and salt (power and relative chemical inertness). Paracelsus believed that the main positive aim of alchemy was the discovery of drugs for the treatment of diseases; thus he became a leader in applying the scientific principles to medicine. In this respect, his efforts to combine iatrochemistry and alchemy ultimately culminated in the creation of the foundations for the development of modern pharmacology. In fact, it is not surprising that he is known as the forerunner of chemical pharmacology and therapy, as well as the most original thinker in the field of medicine in the 16th century.

In the 17th century, as a student of Paracelsus, van Helmont believed that every material process of the body is determined by a special life principle. With the exception of a few exotic theological views, van Helmont was known as a chemist and a first-class scientist. Thus, his ideas that all physiological processes are enzymatic reactions, and there is a special digestive substance (acid) in the stomach, turned out to be prophetic, but it took three centuries to substantiate them from the scientific point of view.

The interest of the philosopher René Descartes (1596—1650) in stomach reflects his intellectual quest to determine the physical location of human soul. As a supporter of the iatromathematical school, Descartes viewed the human body as a material machine, the functions of which were directed by the rational spirit and, as later determined by the researcher, were contained in the pineal gland. The idea that belly or solar plexus is a source of the soul was a part of a widespread desire to know the location of human soul and its «secret».

**Keywords:** Paracelsus, Helmont, Descartes, alchemy, philosophy.

### Контактна інформація

Губергриц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., пров. гастроентеролог клініки  
E-mail: profnbg@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 24 листопада 2021 р.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Ліневська К. Ю. Ранні уявлення про харчування, травлення, захворювання шлунково-кишкового тракту та їхнє лікування: від Парацельса до Гельмонта і Декарта // Сучасна гастроентерологія. — 2022. — № 1—2. — С. 73—76. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-1-73>.

Gubergrits NB, Byelyayeva NV, Linevska KY. Early concepts of nutrition, digestion, diseases of the gastrointestinal tract and their treatment: from Paracelsus to Helmont and Descartes [in Ukrainian]. Modern Gastroenterology. 2022;1-2:73-76. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-1-73>.

## Умови публікації в журналі «Сучасна гастроентерологія»

Статті публікуються **українською або англійською** мовою.

Авторський оригінал подають обов'язково у двох формах — роздрукований на папері та в електронному вигляді, мають бути аналогічними і містити:

- індекс УДК; назву статті; прізвища та ініціали авторів; назву установи, де працюють автори, міста, країни (для іноземців);

- текст (стаття — до 9 с.; огляд, проблемна стаття — до 12 с.; коротка інформація — до 3 с.). Питання про публікацію в журналі великої за обсягом інформації вирішується індивідуально;

- список цитованої літератури (50 % з них мають бути менше ніж п'ятирічної давнини);

- резюме з повним заголовком статті, прізвищами та ініціалами авторів, ключовими словами (від 5 до 10 слів чи словосполучень, що розкривають зміст статті) **двома мовами**: українською та англійською (переклад має бути якісним і точним);

- поштову та електронну адресу, номер телефону одного з авторів для опублікування в журналі;

- фотографію першого автора (якщо авторів більше двох або один автор) або фотографії двох авторів (якщо авторів двоє). Фотографії мають бути не меншими ніж 3×4 см;

- заповнений бланк ліцензійних умов використання наукової статті;

- номери телефонів для забезпечення оперативного зв'язку редакції з авторами.

Додатково **двома мовами** надаються: прізвища, імена, по батькові всіх авторів, назви установ, в яких працюють автори, міста, наукові ступені, звання, посади, контактні дані. **УВАГА! Прізвища та імена редакцією не коригуються, друкуються в авторській версії.**

Статтю підписують усі автори та надсилають у редакцію з офіційним направленням від закладу, в якому виконано роботу.

У кінці статті подають **дані щодо конфлікту інтересів** (наприклад, конфлікту інтересів немає) **та участі кожного автора у написанні статті** (концепція і дизайн дослідження; збір матеріалу; обробка матеріалу; статистична обробка даних; написання тексту; редагування тощо).

Називаючи лікарський препарат, перевагу надавати міжнародній непатентованій назві (INN), її писати з малої літери.

СТАТТЯ має містити нові наукові дані (для оглядів) та нові наукові результати (для оригінальних досліджень).

СТРУКТУРА основного тексту статті має відповідати загальноприйнятій структурі для наукових статей.

Так, статті, що містять результати експериментальних досліджень, зокрема дисертаційних, і розміщені під рубрикою «Оригінальні дослідження», складаються з таких розділів: «Вступ», «Мета роботи», «Матеріали та методи», «Результати та обговорення», «Висновки».

У вступі необхідно чітко сформулювати мету роботи, яка відповідає на питання: що досліджується, в яких осіб (хворих), яким методом. У розділі «Матеріали та методи», крім основних дослідницьких методів, обов'язково слід зазначити методи статистичної обробки. Наводячи результати дослідження, не слід дублювати дані таблиць і рисунків, варто обмежитися найважливішими відомостями. В обговоренні нові й важливі аспекти своєї роботи необхідно порівняти з даними інших дослідників,

не повторюючи інформацію зі вступу чи результатів. Висновки статті мають розкривати проблему (давати відповідь), порушену в меті роботи.

**РЕЗЮМЕ ДО СТАТТІ**, в якій публікуються результати експериментальних досліджень, повинно мати ту саму структуру, що й стаття, і містити ті самі рубрики. Обсяг резюме — не менше 1800 знаків (з урахуванням пробілів і ключових слів).

Інші статті (клінічні спостереження, лекції, огляди, статті з історії медицини тощо) можуть оформлятися інакше.

**ФОТОГРАФІЇ, ЕХОГРАМИ**, виконані професійно вручну **МАЛЮНКИ** подають в оригіналі (на зворотному боці ілюстрацій мають бути зазначені прізвища авторів, назва статті, номер та підпис до рисунка, верх та низ зображення) або в електронному вигляді (відскановані з роздільністю не менше 300 dpi і збережені у форматах TIFF чи JPEG). Фотографії пацієнтів подають з їхньої письмової згоди або в такому вигляді, щоб особу хворого неможливо було встановити.

**СПИСКИ ЛІТЕРАТУРИ** складають тільки за алфавітом: спочатку праці кирилицею, а потім латиницею. Порядок оформлення: для монографій — прізвище, ініціали, назва книжки, місце видання (місто, видавництво), рік, кількість сторінок; для статей із журналів та збірників — прізвище, ініціали, повна назва статті, стандартно скорочена назва журналу або назва збірника, рік видання, том, номер, сторінки (початкова і остання), на яких вміщено статтю. **УВАГА!** У зв'язку з необхідністю створення англомовного сайту як однієї з вимог входження до міжнародних наукометричних баз вносяться **зміни до оформлення списків літератури**. Бібліографічні посилання кирилицею дублюють англійською мовою (назву беруть з англійського резюме) і позначають мову статті в дужках [in Ukrainian] або [in Russian]. Якщо в першоджерелі немає резюме, слід зробити кваліфікований переклад або транслітерацію назви латинськими літерами. З української мови прізвища автоматично можна транслітерувати згідно зі стандартом КМУ 2010 (паспортний), географічні назви — згідно зі стандартом УКППТ 1996 (спрощений) за посиланням <https://www.slovnyk.ua/translit.php>. Транслітерацію з російської мови можна зробити за посиланням <http://ru.translit.net/?account=bsi>. Наприкінці потрібно вказувати унікальний цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Перевірити наявність у статті ідентифікатора DOI можна на сайтах <http://search.crossref.org> чи <http://www.citethisforme.com>. Для отримання інформації щодо DOI потрібно ввести в пошуковий рядок назву статті англійською мовою.

Усі статті, надіслані для публікації у розділах журналу «Оригінальні дослідження», «Лікарські засоби», «Огляди» та «Клінічний випадок», підлягають рецензуванню. Редакція залишає за собою право змінювати стиль оформлення статті. За необхідності стаття може бути повернута авторам для доопрацювання та відповідей на запитання.

Коректура авторам не висилається, вся додрукарська підготовка проводиться редакцією за авторським оригіналом. Відхилені рукописи авторам не повертають.

Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

**Статті надсилати на адресу:**

**03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3**

**E-mail: vitapol3@gmail.com**

### Стаття

Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Клочков А. Е. и др. Дайджест исследований по диагностике и лечению заболеваний поджелудочной железы: что нового в 2019 году? // Сучасна гастроентерологія. – 2020. – № 1. – С. 74–88.

Gubergrits NB, Byelyayeva NV, Klochkov AY, Fomenko PG, Yaroshenko LA, Yuryeva AV, Rakhmetova VS. The digest of investigations in the diagnosis and treatment of pancreatic diseases: what's new in 2019? [in Russian]. Modern Gastroenterology. 2020;1:74-88. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-1-74>.

Фадєєнко Г. Д., Соломенцева Т. А. Сучасні підходи до лікування функціональних розладів кишечника із запорами // Сучасна гастроентерологія. – 2020. – № 1. – С. 46–78.

Fadieienko GD, Solomentseva TA. Modern approaches to the treatment of functional bowel disorders with constipation [in Ukrainian]. Modern Gastroenterology. 2020;1:46-78. <http://doi.org/10.30978/MG-2020-1-46>.

### Книжка

Мішалов В. Г., Теслюк І. І., Копчак В. М. Діагностика та хірургічне лікування гнійних ускладнень калькульозного холецистити. – Київ: Віт-А-Пол, 2003. – 92 с.

Mishalov VG, Teslyuk II, Kopchak VM. Diagnostika ta khirurgichne likuvannya gniinikh uskladnen' kal'kul'oznogo kholetsistitu [Diagnostics and surgical treatment of festering complications of calculous cholecystitis] [in Ukrainian]. Kyiv: Vit-A-Pol; 2003:92.

## Ліцензійні умови використання наукової статті в журналі «Сучасна гастроентерологія»

Ліцензіар \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

(ПІБ автора, співавторів)

надає Ліцензіату, видавцю журналу «Сучасна гастроентерологія» ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ», безоплатно не-виключну ліцензію на використання наукової статті

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

(назва статті)

згідно з нормами чинного законодавства України.

Ліцензіар гарантує, що володіє виключними авторськими правами на надану Ліцензіату наукову статтю, і передає йому такі права:

- 1) на опублікування статті в журналі «Сучасна гастроентерологія»;
- 2) на розміщення наукової статті повністю або частково в мережі Інтернет на сайті журналу;
- 3) на адаптацію та переклад статті згідно з редакційними вимогами;
- 4) на перевірку статті щодо плагіату;
- 5) на використання метаданих статті (назва, ПІБ авторів, анотації, бібліографічні матеріали) шляхом оброблення і систематизації, доведення до загального відома;
- 6) на внесення до різноманітних пошукових систем, наукометричних баз, зокрема міжнародних;
- 7) на передачу, зберігання й опрацювання персональних даних без обмеження строку відповідно до Закону України «Про захист персональних даних» від 01.06.2010 р.

Ліцензіар

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

(М.П. наукової установи,  
що засвідчує підпис Ліцензіара)

### Шановні читачі!

Журнал «Сучасна гастроентерологія» можна передплатити в усіх відділеннях Укрпошти.

**ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС – 21962**