

УКРАЇНСЬКИЙ
РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ ЖУРНАЛ

№ 5—6 (127—128)
2022

СУЧАСНА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ

MODERN
GASTROENTEROLOGY

UKRAINIAN
SCIENTIFIC AND PRACTICAL
SPECIALIZED JOURNAL

Вік-асоційовані захворювання
органів травлення

Лікування хронічного
абдомінального болю

Сучасні підходи до оцінки
кишкового дисбіозу



www.sgastro.com.ua
www.vitapol.com.ua

ВІТ-А-ПОЛ
ВИДАВНИЧА ГРУПА

УКРАЇНСЬКИЙ
РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ ЖУРНАЛ

№ 5—6 (127—128)
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, JIFACTOR,
Ulrich's Periodicals Directory, Journal Factor, Scientific Indexing Services,
ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa, OUCI, Scilit, WorldCat

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»

Приватне підприємство «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 № 8 від 10.11.2022 р.

Видавець

Товариство з обмеженою
відповідальністю «ВІГ-А-ПОЛ»

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

Менеджер-редактор

О. М. Берник

Мовний редактор

О. Г. Молдованова

Друк

ТОВ «ПРО ФОРМАТ»

02166, Київ, вул. Кубанської
України, 456, кв. 16
(код ЄДРПОУ 41438677)

Підписано до друку 23.11.2022 р.

Формат 60 × 84/8

Папір крейдований,
безкислотний ☺

Друк офсетний

Ум. друк. арк. 8,13

Замовлення № 0522SG

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

<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
(науковий редактор за тематикою
«Внутрішні хвороби»)

Н. Б. ГУБЕРГРІЦ

А. Е. ДОРОФЄЄВ

Л. В. ЖУРАВЛЬОВА

Т. Д. ЗВЯГІНЦЕВА

К. Є. ІЩЕЙКІН

О. В. КОЛЕСНИКОВА
(заступник головного редактора)

П. МАЛФЕРТАЙНЕР (Німеччина)

Л. М. ПАСІЄШВІЛІ
(науковий редактор за тематикою
«Загальна практики —
сімейна медицина»)

Ю. С. РУДИК
(науковий редактор за тематикою
«Клінічна фармакологія»)

І. М. СКРИПНИК
(науковий редактор за тематикою
«Гастроентерологія»)

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. FADIEENKO

EDITORIAL BOARD

O. Ya. BABAK (scientific editor)

O. M. BILOVOL

O. Y. GRIDNYEV
(scientific editor on the topic
«Internal Diseases»)

N. B. GUBERGRITS

A. E. DOROFEYEV

L. V. ZHURAVLYOVA

T. D. ZVYAGINTSEVA

K. Y. ISHCHEYKIN

O. V. KOLESNIKOVA
(deputy editor)

P. MALFERTHEINER (Germany)

L. M. PASIYESHVILI
(scientific editor on the topic
«General Practice —
Family Medicine»)

I. S. RUDYK
(scientific editor on the topic
«Clinical Pharmacology»)

I. M. SKRYPNYK
(scientific editor on the topic
«Gastroenterology»)

Y. M. STEPANOV

S. M. TKACH

Y. 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.

Передрук опублікованих статей можливий
на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0 ☺ ⓘ ⊖.

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** Патогенетична роль фетуїну-А у формуванні метаболічних порушень та системного запалення у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки [англійською]

**Г. Д. Фадєєнко, І. Є. Кушнір,
В. М. Чернова, Т. А. Соломенцева,
Я. В. Нікіфорова, О. Г. Курінна**

- 12** Чинники ризику хронічного пародонтиту у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки [англійською]

Д. В. Ємельянов, Н. Ю. Ємельянова

- 17** Удосконалення лікування та профілактика прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі метаболічних порушень

**Г. Д. Фадєєнко, О. Є. Гріднев,
І. Є. Кушнір, В. М. Чернова,
Т. А. Соломенцева, Я. В. Нікіфорова,
О. Г. Курінна**

- 24** Цитокінзалежні механізми реалізації імунної відповіді у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою

І. І. Тверезовська, Н. М. Железнякова

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- 32** Клінічний випадок порушень функцій печінки та можливості їхньої корекції після COVID-19 на основі зарубіжних і вітчизняних рекомендацій

**Г. Д. Фадєєнко, Я. В. Нікіфорова,
А. М. Черняк**

ORIGINAL RESEARCH

Pathogenetic role of fetuin-A in formation of metabolic disorders and systemic inflammation in patients with non-alcoholic fatty liver disease [in English]

**G. D. Fadiencko, I. E. Kushnir,
V. M. Chernova, T. A. Solomentseva,
Y. V. Nikiforova, O. G. Kurinna**

Risk factors for chronic periodontitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease [in English]

D. V. Emelyanov, N.Y. Emelyanova

The improvement of treatment and prevention of non-alcoholic fatty liver disease progression against the background of metabolic disorders

**G. D. Fadiencko, O. E. Gridnyev,
I. E. Kushnir, V. M. Chernova,
T. A. Solomentseva, Ya. V. Nikiforova,
O. G. Kurinna**

Cytokine-dependent mechanisms of the immune response implementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension

I. I. Tverezovska, N. M. Zhelezniakova

CLINICAL CASE

A clinical case of disorders of hepatic function and possibilities of their correction after COVID-19 based on foreign and domestic recommendations

**G. D. Fadiencko, Y. V. Nikiforova,
A. M. Chernyak**

ОГЛЯДИ

- 40** Ведення хворих із хронічним абдомінальним болем унаслідок розладів взаємодії кишечник — мозок. Огляд

С. М. Ткач, А. Е. Дорофєєв

- 47** Сучасний погляд на вік-асоційовані захворювання шлунково-кишкового тракту. Огляд

О. В. Колеснікова, А. О. Радченко

- 58** Сучасні підходи до суті та оцінки кишкового дисбіозу. Огляд

**С. М. Ткач, А. Е. Дорофєєв,
Г. А. Дорофєєва**

REVIEWS

Management of patients with chronic abdominal pain due to disorders of gut-brain interaction. Review

S. M. Tkach, A. E. Dorofeev

Modern view on the age-associated gastrointestinal diseases. Review

O. V. Kolesnikova, A. O. Radchenko

Modern approaches to the essence and assessment of gut dysbiosis. Review

**S. M. Tkach, A. E. Dorofeev,
G. A. Dorofeeva**

МЕДИЧНИЙ АРХІВ

- 65** Ранні уявлення про харчування, травлення, захворювання шлунково-кишкового тракту та їхнє лікування: від Салернської школи до Рокітанські та Вірхова

**Н. Б. Губергрітц, Н. В. Беляєва,
К. Ю. Ліневська**

MEDICAL ARCHIVE

Early concepts of nutrition, digestion, diseases of the gastrointestinal tract and their treatment: from the Schola Medica Salernitana to Rokitansky and Virchow

**N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva,
K. Y. Linevska**

- 69** ДО УВАГИ АВТОРІВ

INFORMATION FOR AUTHORS



G. D. Fadieienko, I. E. Kushnir, V. M. Chernova,
T. A. Solomentseva, Y. V. Nikiforova, O. G. Kurinna
GI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Pathogenetic role of fetuin-A in formation of metabolic disorders and systemic inflammation in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) remains the leading nosology among hepatic diseases around the world. Its complex pathogenesis is not still clearly understood. Besides metabolic changes one of potential mechanisms of NAFLD development is changes in hepatokines, fetuin-A in particular, secretion and metabolism.

Objective — to determine the role of fetuin-A in the development and progression of NAFLD.

Materials and methods. The study enrolled 78 NAFLD patients with metabolic disorders and 30 volunteers as a control group. Additionally to routine examination serum concentration of fetuin-A was determined. Statistical processing was carried out using SPSS 21.

Results. The results showed a statistically significant increase in fetuin-A concentrations in NAFLD patients with concomitant MS ($p < 0.05$). There was a direct correlation between fetuin-A levels and parameters of abdominal (WC and WHR, $p < 0.05$) and visceral obesity (VAT %, $p < 0.05$). Concentrations of fetuin-A were higher in polymorbid patients, especially in the combination of NAFLD with type 2 diabetes mellitus and obesity. Fetuin-A levels was associated with changes in carbohydrates and lipids parameters. Fetuin-A positively correlated with glycated hemoglobin ($r = 0.32$, $p < 0.05$) and index HOMA ($r = 0.36$, $p < 0.05$). There was a positive correlation between fetuin-A level and TG ($r = 0.44$, $p < 0.05$) and LDL cholesterol ($r = 0.37$, $p < 0.05$). Furthermore, an increase in fetuin-A was associated with an increase in activity of ALT ($r = 0.39$, $p < 0.05$) and elevation of the level of TNF- α ($r = 0.33$, $p < 0.05$). NAFLD patients with advanced stages of steatosis and fibrosis also demonstrated higher levels of fetuin-A ($p < 0.05$).

Conclusions. The obtained data indicate a significant pathogenetic role of fetuin-A in the development and progression of NAFLD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, fetuin-A, hepatokine.

Over the past 30 years, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has taken a leading position among the most common liver diseases. According to expert estimates, the incidence of this pathology varies from 10 to 40 % [5], reaching 60–90 % in obese patients [1]. The clinical significance of NAFLD is due to the multisystem damage observed in this category of patients: hepatic steatosis negatively affects not only the liver as a separate organ, but also has a close relationship with the development of cardiovascular pathology, type 2 diabetes, chronic kidney disease, etc. [3]. Until now, it is not clear whether NAFLD is only a risk factor or is an important component of the pathophysiological mechanisms of the development and progression

of these diseases [6]. Most researchers agree that NAFLD is a multifactorial disease and represents a hepatic manifestation of metabolic syndrome (MS). Obesity, diabetes, elevated glucose, hyperlipidemia, and insulin resistance are proven risk factors for NAFLD [10].

According to modern conceptions, NAFLD is considered as an independent component of MS, which deepens metabolic disorders and negatively affects the course of comorbid pathology. The components of the metabolic syndrome, including NAFLD, have common pathogenetic links of development and progression, so they can combine and potentiate each other.

The key role in the formation of nonalcoholic steatosis of the liver belongs to hepatokines — proteins that can influence metabolic processes through

autocrine, paracrine and endocrine signaling. Fetuins A and B have the most significant influence on the regulation of metabolic processes. Fetuin-A is a multifunctional protein that is synthesized in the liver and secreted into the circulation. It is an endogenous inhibitor of insulin receptor tyrosine kinase in skeletal muscles and liver, leads to the development of insulin resistance. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of Toll-4-like receptors, thus enhancing both insulin resistance and inflammation [12]. High levels of fetuin-A are associated with insulin resistance, atherogenic dyslipidemia, high levels of pro-inflammatory cytokines and reduced ones of adiponectin.

In humans, fetuin-A is considered a potentially important link between obesity and insulin resistance [11]. Fetuin-A concentrations correlate with fat accumulation in the liver and are increased in individuals with insulin resistance [7]. Higher serum levels of fetuin-A are associated with an increase in visceral adipose tissue, the main component of MS. On the other hand, a reduction in elevated fetuin-A levels was observed in individuals following exercise- and diet-induced weight loss [14]. The results of recent epidemiologic studies have proven the relationship between serum fetuin-A content and insulin resistance and diseases that develop on its background, namely MS and type 2 diabetes [4]. The direct relationship between fetuin-A levels and insulin resistance was confirmed in a large heterogeneous group of subjects using the HOMA-IR index to control insulin sensitivity. It is important to note the absence of a modulating effect of glucose level on the correlation of fetuin-A levels with insulin resistance [15]. The above suggests the possibility of other ways of implementing the relationship between fetuin-A and insulin resistance beyond glucose dysregulation.

Fetuin-A induces low-grade inflammation, inhibits adiponectin production in animals and humans, and may potentially affect visceral adipose tissue activity.

Objective — to determine the role of fetuin-A in the development and progression of NAFLD.

Materials and methods

The study included 78 patients with NAFLD and metabolic disorders and 30 volunteers as a control group who were examined on the basis of the department of gastroenterology and therapy and the outpatient clinic of the GI «L. T. Mala National Institute of Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». Females predominated in both studied groups. The mean age of examined NAFLD patients was (54.6 ± 11.7) years.

Assessment of anthropometric parameters included height measurement and determination of

body weight with calculation of body mass index (BMI). Adipose tissue distribution was assessed by measuring waist circumference (WC) and hip circumference (HC) with calculation of the waist-to-hip ratio (WHR). To carry out biochemical studies, blood was taken from patients in the morning from the ulnar vein after a 12-hour fast. All patients were assessed for the functional state of the liver, carbohydrate metabolism and lipid metabolism.

To study the body composition of patients (determining the total percentage of fat in the body, the percentage of visceral adipose tissue (VAT)) we used an electronic device — the Omron BF-511 body composition monitor scale. To determine the dysfunction of the VAT, the visceral adiposity index (VAI) was calculated according to the method of M. C. Amato [2].

Determination of serum C-reactive protein (CRP) levels was carried out by the enzyme-linked immunosorbent assay with the use of reagent kits hs-CRP Elisa kit — DRG International Inc. The serum level of TNF- α was determined using the Elisa-TNF-alpha reagent kit.

The serum concentration of fetuin-A was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay method using the Fetuin-A Elisa reagent kit (manufactured by IBL, Germany).

The degree of steatosis (S1 — 1 steatosis degree, S2 — 2 steatosis degree, S3 — 3 steatosis degree) was assessed by determining the wave attenuation coefficient (WAC). Fibrosis stage (F0 — absence of fibrotic changes, F1 — 1 stage, F2 — 2 stage, F3 — 3 stage, F4 — cirrhosis) was assessed by shear wave elastometry (SWE), respectively.

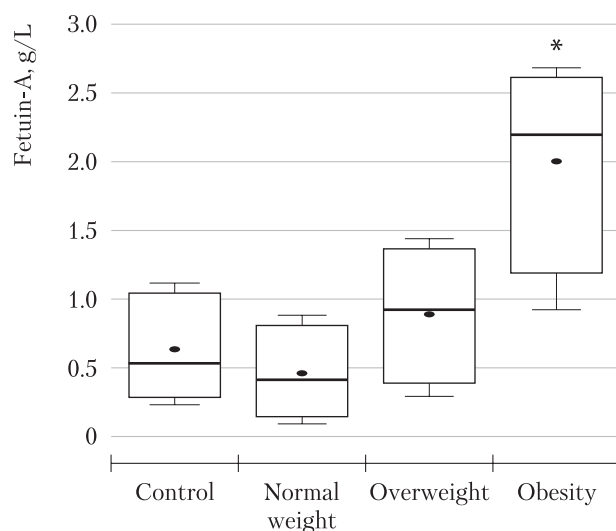
Statistical processing was carried out using SPSS 21 for Windows XP using methods of primary descriptive statistics, Student's t-test for dependent and independent samples, correlation analysis. The dependence of the indicator on the group was studied using Spearman correlation coefficient.

Results and discussion

NAFLD patients demonstrated statistically significant increase in serum levels of fetuin-A compared to the control group (0.86 ± 0.13 g/L vs 0.53 ± 0.05 g/L, $p < 0.05$). The obtained data may indicate the possible participation of this hepatokine in the pathogenesis of various stages of development and progression of NAFLD.

Therefore, we analyzed the serum levels of fetuin-A in patients with NAFLD on the background of MS, depending on the degree of abdominal obesity. The data are shown in Fig. 1.

The analysis of the results of the study showed that NAFLD patients showed a tendency to



* $p < 0.05$ when compared with the control group and patients with NAFLD and normal weight or overweight.

Figure 1. Serum levels of fetuin-A in patients with NAFLD on the background of MS depending on BMI

elevation in in fetuin-A concentration with an increase in body weight, but statistically significant changes in fetuin-A levels were found only for NAFLD patients with morbid obesity.

Subsequently, the relationship between the level of fetuin-A and anthropometric indices was evaluated (Table 1).

NAFLD patients showed a direct correlation between the level of fetuin-A and the parameters of abdominal (WC and WHR) and visceral obesity (VAT).

The data presented above suggest that fetuin-A takes part in the formation of an important component of MS, namely obesity, which can potentially contribute to the development of hepatic steatosis.

Our findings are supported by modern clinical studies, which show that a high-fat diet and overweight lead to an excess of free fatty acids and cause hepatocytes and adipocytes to secrete fetuin-A, which can enhance the infiltration of macrophages into adipose tissue [8].

Table 1. Fetuin-A correlations with anthropometric parameters in NAFLD patients

Indicator	Spearman's coefficient	p
WC	0.41	0.0459
HC	0.18	0.0520
WHR	0.36	0.0343
VAT	0.44	0.0417



* The difference from the group with low VAT is statistically significant ($p < 0.05$).

Figure 2. Fetuin-A in patients with NAFLD depending on the activity of VAT

It is known that the activity of adipose tissue, and not its total mass, plays a significant pathogenic role in the progression of NAFLD. Therefore, we analyzed the level of fetuin-A depending on VAT.

The obtained data are shown in Fig. 2.

According to the obtained data, the activation of VAT was accompanied by an increase in serum concentrations of the regulatory hepatokine fetuin-A, which confirms its trigger role in the development and progression of NAFLD. In the group of patients with high and moderate activity of VAT, a probable increase of this indicator was observed in comparison with the group of patients with a low level of VAT.

The general pathogenetic links of the development and progression of NAFLD have complex mechanisms and depend on the contribution of the constituent components of MS, in particular type 2 diabetes, obesity, hypertension, and others, which can combine and potentiate each other.

The concentration of fetuin-A in NAFLD patients was analyzed depending on the number of MS components (Fig. 3).

It was shown that higher levels of fetuin-A were observed in polymorbid patients. As the number of components of MS increased, there was a tendency to an increase in the concentration of fetuin-A in comparison with NAFLD patients without metabolic disorders. However, there were no significant intergroup differences, which may be due not so much to the amount, but to the contribution of a specific component of MS to the imbalance of metabolic processes in the body of NAFLD patients. In particular, we analyzed the contribution of various components of MS to changes in the secretion of hepatokine A. According to the obtained data, the greatest contribution to the increase in the secretion of fetuin-A is made by diabetes mellitus 2, especially in obese patients. Higher levels of fetuin-A in patients with NAFLD in combination with diabetes, relative to isolated NAFLD, suggest the involvement of this hepatokine in the regulation of carbohydrate metabolism. In addition, clinical and

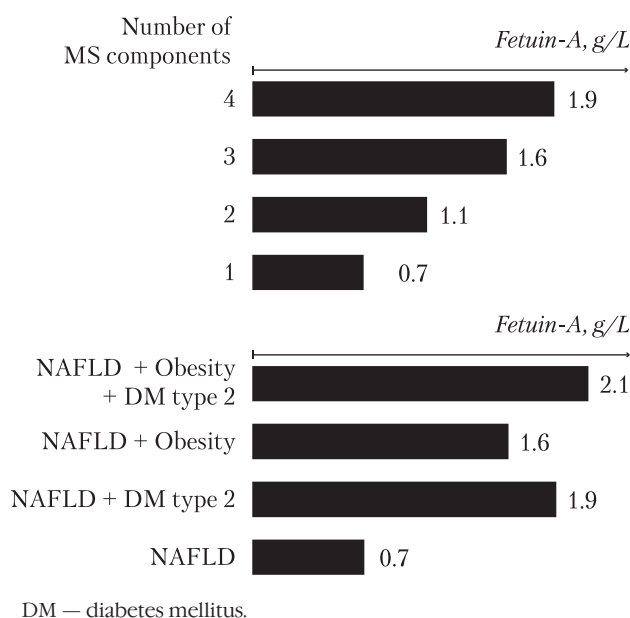


Figure 3. **Fetuin-A concentrations in NAFLD patients depending on the number and combination of MS components**

experimental studies have confirmed the hypothesis of a relationship between NAFLD and fetuin-A. In addition, it is well known that fetuin-A is significantly increased in hepatocellular injury and mediates insulin resistance as well as reduced glucose tolerance [13]. Therefore, we studied the relationship between the level of fetuin-A and the parameters of carbohydrate and lipid metabolism in patients with NAFLD on the background of MS. The results of the study are shown in Table 2.

The conducted studies did not reveal a relationship between fasting glycemia and insulin with the level of fetuin-A. However, a direct correlation between fetuin-A and the level of glycated hemoglobin and the HOMA-IR index was not statistically significant but had the character of a trend.

Disorders of lipid metabolism also play one of the key roles in the formation of metabolically associated diseases. Therefore, we analyzed the association of fetuin-A levels in blood plasma with indicators of lipid metabolism. The results are shown in Table 3.

The results of the correlation analysis demonstrated a weak direct relationship between the level of fetuin-A and indicators of lipid metabolism (TG, LDL). The obtained data suggest that fetuin-A has an effect on the development of dyslipidemia, which leads to the launch of a cascade of metabolic reactions with subsequent accumulation of lipids in the liver tissue. Similar data were obtained in the work of Verras et al., which demonstrated significant positive correlation of serum concentration of fetuin-A with TG, even after

Table 2. **Fetuin-A correlations with carbohydrate metabolism parameter in NAFLD patients on the background of MS**

Indicator	Spearman's coefficient	p
Fasting glycemia	0.21	0.0757
Glycated hemoglobin	0.32	0.0430
Insulin	0.19	0.0629
Index HOMA	0.36	0.0381

Table 3. **Fetuin-A correlations with lipid metabolism parameters in NAFLD patients on the background of MS**

Indicator	Spearman's coefficient	p
Total cholesterol	0.21	0.067
TG	0.44	0.041
LDL cholesterol	0.37	0.048
HDL cholesterol	0.16	0.056

adjustment for gender and age, and this is consistent with the results of other studies [16].

Also, recent studies have shown some mechanisms of the relationship between fetuin-A and NAFLD. In particular, the study [9] showed that an increase in VAT leads to an excess release of fatty acids, which stimulate the secretion of fetuin-A by hepatocytes and adipocytes. Increased production of hepatokine A stimulates chemotaxis and penetration of macrophages into adipose tissue [8]. In this regard, active macrophages increase the secretion of inflammatory cytokines, such as TNF- α and IL-6, which can further worsen hepatocyte steatosis and the development of inflammation in liver tissue.

Therefore, we performed a correlational analysis of the relationship between fetuin-A and markers of hepatocellular damage and systemic inflammation. The results are shown in Table 4.

When comparing the levels of pro-inflammatory markers and cytolysis enzymes of hepatocytes and fetuin-A, a moderate direct correlation with the level of TNF- α and ALT was revealed. We did not observe the dependence of the level of fetuin-A on the activity of AST, GGT and CRP. The obtained data may indicate a possible predictive role of fetuin-A in the development of steatohepatitis in patients with NAFLD on the background of MS.

The increase in the levels of this hepatokine is the basis for further analysis of the relationship between fetuin-A and the main pathogenetic factors of the development and progression of NAFLD.

Table 4. **Fetuin-A correlation with cytolytic enzymes and pro-inflammatory cytokines in NAFLD patients with MS**

Indicator	Spearman's coefficient	p
CRP	0.23	0.0611
TNF- α	0.39	0.0420
ALT	0.33	0.0380
AST	0.26	0.0650
HGT	0.17	0.0731

Fetuin-A levels were determined in the examined patients depending on the degree of steatosis, the data are shown in Fig. 4.

According to the obtained data, as the degree of liver steatosis progressed, an increase in fetuin-A levels was observed, which confirms our hypothesis about the involvement of this hepatokine in the processes of triggering a cascade of inflammatory reactions in liver tissue and metabolic disorders, which leads to increased accumulation of fat in hepatocytes. In patients with steatosis of the 2nd and the 3rd degree, statistically significant differences in the level of fetuin-A were observed comparing to patients with minimal signs of steatosis ($p < 0.05$).

We analyzed the role of hepatokine in the development and progression of liver fibrosis in patients with NAFLD in combination with MS (Fig. 5).

The formation of liver fibrosis in patients with NAFLD was accompanied by a significant increase in fetuin-A concentration, compared to the group without fibrotic changes. As the degree of fibrosis increased, a gradual increase in the level of this hepatokine was observed. Fetuin-A levels were highest in patients with severe stages of fibrosis. However, no significant differences between the groups were found.

Conclusions

The statistically significant increase in fetuin-A concentrations was observed in NAFLD patients on the background of MS compared to the control group ($p < 0.05$). A direct correlation between fetuin-A levels and parameters of abdominal (WC and WHR) and visceral obesity (VAT %) in the examined patients was revealed, which confirms its trigger role in the development and progression of NAFLD.

In polymorbid patients, especially in the combination of NAFLD with type 2 diabetes mellitus



* The difference from the group S1 is statistically significant ($p < 0.05$).

Figure 4. **Fetuin-A concentrations in NAFLD patients depending on the degree of liver steatosis**

* The difference from the group of patients without fibrotic changes (F0) is statistically significant ($p < 0.05$).

Figure 5. **Indicators of fetuin-A in patients with NAFLD depending on the degree of liver fibrosis**

and obesity, a higher secretion of fetuin-A was observed compared to isolated NAFLD. The influence of fetuin-A on the development of dyslipidemia and insulin resistance, which are key links in the pathogenesis of NAFLD, was revealed.

A direct correlation between fetuin-A and the activity of ALT and the level of TNF- α was revealed, which may indicate the possible involvement of this hepatokine in the formation of inflammatory processes in liver tissue and the progression of NAFLD.

In patients with NAFLD, higher levels of fetuin-A were observed as the degree of liver steatosis increased. In patients with steatosis of the 2nd and the 3rd degrees, statistically significant changes in the level of fetuin-A were observed, compared to patients with minimal signs of steatosis ($p < 0.05$).

The formation of liver fibrosis in patients with NAFLD was accompanied by a significant increase in fetuin-A levels, compared to the group without fibrotic changes.

The obtained data indicate a significant pathogenic role of fetuin-A in the development and progression of NAFLD.

Conflicts of interest: none.

The authors have contributed equally to conception and design, acquisition and interpretation of data, drafting the article.

References

1. Al Rifai M., Silverman M.G., Nasir K. et al. The association of nonalcoholic fatty liver disease, obesity, and metabolic syndrome, with systemic inflammation and subclinical atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Atherosclerosis*. — 2015. — Vol. 239. — P. 629–633.
2. Amato M.C., Giordano C. Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction // *Int. J. Endocrinol.* — 2014. — 2014. — 730827.
3. Ampuero J., Gallego-Durán R., Romero-Gómez M. Association of NAFLD with subclinical atherosclerosis and coronary-artery disease: meta-analysis // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2015. — Vol. 107. — P. 10–16.
4. Aroner S.A., Mukamal K.J., St-Jules D.E. et al. Fetuin-A and Risk of Diabetes Independent of Liver Fat Content: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Am. J. Epidemiol.* — 2017. — Vol. 185. — P. 54–64.
5. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease // *Liver Int.* — 2017. — Vol. 37 (suppl. 1). — P. 81–84.
6. Benedict M., Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review // *World J. Hepatol.* — 2017. — Vol. 9. — P. 715–732.
7. Celebi G., Genc H., Gurel H. et al. The relationship of circulating fetuin-a with liver histology and biomarkers of systemic inflammation in nondiabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease // *Saudi J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 21. — P. 139–145.
8. Chatterjee P., Seal S., Mukherjee S. et al. Adipocyte fetuin-A contributes to macrophage migration into adipose tissue and polarization of macrophages // *J. Biol. Chem.* — 2013. — Vol. 288. — P. 28324–28330.
9. Etienne Q., Lebrun V., Komuta M. et al. Fetuin-A in activated liver macrophages is a key feature of non-alcoholic steatohepatitis // *Metabolites*. — 2022. — Vol. 12. — P. 625.
10. Godoy-Matos A.F., Silva Júnior W.S., Valerio C.M. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes // *Diabetol. Metab. Syndr.* — 2020. — Vol. 12. — P. 60.
11. Malin S.K., Mulya A., Fealy C.E. et al. Fetuin-A is linked to improved glucose tolerance after short-term exercise training in nonalcoholic fatty liver disease // *J. Appl. Physiol.* (1985). — 2013. — Vol. 115. — P. 988–994.
12. Nascimbeni F., Romagnoli D., Ballestri S. et al. Do nonalcoholic fatty liver disease and fetuin-a play different roles in symptomatic coronary artery disease and peripheral arterial disease? // *Diseases*. — 2018. — Vol. 6(1). — P. 17.
13. Pan X., Kaminga A.C., Chen J. et al. Fetuin-A and fetuin-b in non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. — 2020. — Vol. 17. — P. 2735.
14. Ramírez-Vélez R., García-Hermoso A., Hackney A.C. et al. Effects of exercise training on fetuin-a in obese, type 2 diabetes and cardiovascular disease in adults and elderly: a systematic review and meta-analysis // *Lipids Health Dis.* — 2019. — Vol. 18. — P. 23.
15. Şiraz Ü.G., Doğan M., Hatipoğlu N. et al. Can fetuin-A be a marker for insulin resistance and poor glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus? // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* — 2017. — Vol. 9. — P. 293–299.
16. Verras C.G., Christou G.A., Simos Y.V. et al. Serum fetuin-A levels are associated with serum triglycerides before and 6 months after bariatric surgery // *Hormones (Athens)*. — 2017. — 16. — P. 297–305.

Г.Д. Фадеєнко, І.Є. Кушнір, В.М. Чернова,
Т.А. Соломенцева, Я.В. Нікіфорова, О.Г. Курінна

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

Патогенетична роль фетуїну-А у формуванні метаболічних порушень та системного запалення у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є провідною нозологією серед захворювань печінки у світі. Її складний патогенез остаточно не вивчено. Окрім метаболічних змін, одним із потенційних механізмів розвитку НАЖХП є зміни секреції та метаболізму гепатокінів, зокрема фетуїну-А.

Мета — визначити роль фетуїну-А у розвитку та прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 78 хворих на НАЖХП з метаболічними порушеннями та 30 добровольців як контрольну групу. Додатково до планового обстеження визначали сироваткову концентрацію фетуїну-А. Статистичну обробку проводили за допомогою SPSS 21.

Результати. Результати продемонстрували статистично значуще підвищення концентрації фетуїну-А у хворих на НАЖХП із супутнім метаболічним синдромом ($p < 0,05$). Визначений пряма кореляція між рівнями фетуїну-А та параметрами абдомінального (обвід талії та його співвідношення до обвіду стегон, $p < 0,05$) та вісцерального ожиріння (вісцеральна жирова тканина %, $p < 0,05$). Концентрації фетуїну-А були вищими у поліморбідних пацієнтів, особливо при поєднанні НАЖХП з цукровим діабетом 2 типу та ожирінням. Рівні фетуїну-А були асоційовані зі змінами параметрів вуглеводного і ліпідного обмінів. Фетуїн-А позитивно корелював із концентраціями глікованого гемоглобіну ($r = 0,32$; $p < 0,05$) та значенням

індексу НОМА ($r=0,36$; $p<0,05$). Визначена позитивна кореляція між рівнем фетюїну-А та ТГ ($r=0,44$; $p<0,05$) і холестеринем ЛПНЩ ($r=0,37$; $p<0,05$). Крім того, підвищення фетюїну-А асоціювалося зі збільшенням активності АЛТ ($r=0,39$; $p<0,05$) і підвищенням рівня $\text{TNF-}\alpha$ ($r=0,33$; $p<0,05$). Пацієнти з НАЖХП із пізніми стадіями стеатозу та фіброзу також продемонстрували вищі рівні фетюїну-А ($p<0,05$).

Висновки. Отримані дані свідчать про значну патогенетичну роль фетюїну-А у розвитку та прогресуванні НАЖХП.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, фетюїн-А, гепатокін.

Контактна інформація

Курінна Олена Григорівна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу вивчення захворювань органів травлення та їхньої коморбідності з неінфекційними захворюваннями

E-mail: olena_kurinna@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0002-3684-9853>

Стаття надійшла до редакції 6 вересня 2022 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

/// Fadiencko G.D., Kushnir I.E., Chernova V.M., Solomentseva T.A., Nikiforova Y.V., Kurinna O.G. Pathogenetic role of fetuin-A in formation of metabolic disorders and systemic inflammation in patients with non-alcoholic fatty liver disease // Сучасна гастроентерологія. — 2022. — № 5—6. — С. 5—11. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-5>.

/// Fadiencko GD, Kushnir IE, Chernova VM, Solomentseva TA, Nikiforova YV, Kurinna OG. Pathogenetic role of fetuin-A in formation of metabolic disorders and systemic inflammation in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Modern Gastroenterology (Ukraine). 2022;5-6:5-11. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-5>.

**D. V. Emelyanov, N. Y. Emelyanova**GI «L. T. Mala National Therapy Institute
of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Risk factors for chronic periodontitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Periodontal diseases are constantly influenced by various exogenous factors, among which certain eating habits attract attention. But, despite the presence of exogenous factors, the initiation of the inflammatory process in the periodontium does not occur, thanks to the balance between them and the local immune system. The appearance of an endogenous factor, in the form of non-alcoholic fatty liver disease, disorders the balance and contributes to the initiation of inflammation with the development of chronic periodontitis.

Objective — to study of the influence of provoking factors on the periodontium against the background of non-alcoholic fatty liver disease.

Materials and methods. Two groups were formed: main group (patients with NAFLD) and control one (somatically healthy individuals). Dental status was studied. The sensitivity of the taste receptors of the tongue to glucose (threshold gustometry) was determined using 6 dilutions of glucose with different concentrations. The quantitative composition of *Porphyromonas gingivalis* was studied by the method of quantitative polymerase chain reaction (PCR) in real time (qRT-PCR), and the concentration of gingipain K in the oral fluid was determined by the immune-enzymatic method.

Results. Patients of the main group were overweight (body mass index was 32.200 [31.34; 37.45]), confirmed insulin resistance (HOMA-IR index was 5.05 [3.75; 7.93]). Almost 90 % of patients in the main group and about 30 % of persons in the control one abused sweets, but chronic periodontitis was diagnosed only in patients with non-alcoholic fatty liver disease.

Conclusions. Despite the similar character of the nutrition of individuals of both groups, the development of chronic periodontitis is observed in patients with non-alcoholic fatty liver disease, which indicates its significant influence on the condition of the organs and tissues of the oral cavity. Correction of eating habits is an important point in the therapy of chronic inflammation in the body in general and in the periodontium in particular.

Keywords: gingipain K, threshold gustometry, chronic periodontitis.

Chronic inflammation is the basis of the pathogenesis of many diseases of the human body, including chronic periodontitis (CP). The initiation of such a typical pathological process in periodontal tissues is usually associated with an imbalance between provoking factors and the immune system [3].

The oral cavity is a special anatomical zone because some substances enter the internal environment of the body from here, bypassing other organs of the digestive system. That is why the concept of «balance» for the oral cavity is an important axiom of its normal functional state in maintaining general health. Among the provoking factors that directly

affect the periodontium, the most basic ones can be singled out, namely, the resident microflora (microbiome), eating habits (personal food preferences), compliance with the oral hygiene algorithm. Of course, age and gender of any patient are also important [7].

The oral cavity is one of the biotopes of the human body, which provides conditions for the life of more than 700 different types of microorganisms. All of them are permanent colonizers of various niches of the oral cavity biotope, but their quantitative composition differs. Among the resident microflora there are opportunistic species of microorganisms, but their number is controlled by the mechanisms of colonization resistance of the healthy microbiome [2].

Food preferences in the form of abuse of sweets (predominance of sweet food and/or sweet carbonated drinks) provide an opportunity for quantitative growth of conditionally pathogenic microflora, which is not a positive point, because it will contribute to the initiation of inflammation.

In addition, ignoring the home hygiene algorithm of the oral cavity will contribute to the accumulation of trophic substrates in various niches of the oral cavity biotope, which is also a risk factor for the initiation and maintenance of a chronic inflammatory process.

However, the above-mentioned risk factors are exogenous and can occur in many healthy people, but CP is not observed in them. Why? The key term is «healthy». The appearance of a somatic disease in a person contributes to negative changes in the internal environment of the body, changes its functional state and is an endogenous risk factor that, when combined with exogenous factors, will contribute to the initiation of CP [1].

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is considered an endogenous risk factor for the initiation of CP and has a chronic low-intensity inflammatory process at the basis of its pathogenesis. Confirmation of the fact of negative changes in metabolism in NAFLD is the appearance of excess weight and insulin resistance in the patient. Of course, such changes will also affect the patient's periodontium [4, 6], reducing its adaptation to the influence of exogenous risk factors.

Objective — to study of the influence of provoking factors on the periodontium against the background of non-alcoholic fatty liver disease.

Materials and methods

All studies were approved by the institution's ethics committee. All patients included in the study gave informed consent with the possibility of early exit from the study.

Patients with a verified diagnosis of NAFLD (main group) and control group one's were examined. Verification of NAFLD was carried out according to domestic and international criteria.

A collection of complaints and a dental examination were conducted with the determination of clinical and paraclinical indicators of periodontal and oral hygiene. Verification of the diagnosis of pathological periodontal changes was carried out according to the classification of diseases and conditions of periodontal tissues (EFP & AAP World Workshop, 2018) [5].

The sensitivity of the taste receptors of the tongue to glucose (threshold measurement of taste) was determined using 6 dilutions of glucose of different concentrations, namely — 0.5 %, 1 %, 1.5 %, 2 %, 2.5 % and 5 %.

With the help of a pipette, a few drops of the solution were applied to the sweet-sensitive areas of the tongue, starting with 0.5 % and gradually increasing the concentration until a clear sense of sweetness. The threshold concentration was taken as the lowest concentration of the solution at which the patient felt a sweet taste.

The quantitative composition of *Porphyromonas gingivalis* was determined by the method of quantitative polymerase chain reaction (PCR) in real time (qRT-PCR) using universal primers. The material was collected from the periodontal pockets using paper endodontic absorbers, which were left in the pockets for 15–20 seconds with minimal contact with air, after which it were immediately transferred to separate Eppendorf tubes with a reagent for rapid biomass lysis and immediately sent to the laboratory. 4 absorbers were used for each patient.

Determination of the concentration of gingipain K in the oral fluid was carried out by the immunoenzymatic method using the set of reagents «Human Gingipain K (KGP) Elisa Kit» (DRG Instruments GmbH, Germany), catalog number MBS2800342, Lot#LO3UKG17. The concentration determination range is 15.6–2000.00 pg/mL; sensitivity 15.6 pg/mL.

Statistical data processing was performed using the SPSS 17.0 statistical software package. The Kolmogorov-Smirnov test was used to check the sign for normality. Considering the distribution of the investigated characteristics, non-parametric methods were used to describe and compare indicators whose distribution differed from the normal one: calculation of the median and interquartile range Me [25; 75]; Mann–Whitney test. The comparison of qualitative features, as well as the study of the frequency of detection of indicators was carried out according to the χ^2 criterion with the analysis of conjugation tables. Correlations were assessed by Pearson's correlation coefficient for quantitative traits distributed according to the normal law, by Spearman's coefficient for other types of distribution, and by Kendall's coefficient for qualitative and quantitative indicators.

Results and discussion

Excess weight was expressed in patients with NAFLD when compared with control group. The average value of the body mass index (BMI) in the main group was 32.200 [31.34; 37.45], which significantly exceeded the similar indicator in the control group — 22.4 [20.45; 24.150], respectively. That is, with the determined diagnosis of NAFLD, metabolic disorders in the patient's body already have certain clinical manifestations, one of which is

obesity. Adipose tissue is a source of production of pro-inflammatory cytokines, and its excess amount is considered a factor in maintaining chronic low-intensity systemic inflammation. Obesity is a frequent satellite of NAFLD, as well as one of the clinical manifestations of this metabolic disease.

Characteristic of NAFLD is the presence of insulin resistance, which was also detected in the individuals of the studied groups. Indicators such as venous blood glucose level, insulin level, and the index of insulin resistance (HOMA-IR) indicate the presence of prediabetic status in the main group and, accordingly, the risk of developing type II diabetes. Also, it was found that the blood glucose level of the gums had different results in the studied groups and such data characterized the presence of certain conditions for the initiation of chronic inflammation in the periodontium. The data are presented in Table 1.

When analyzing food preferences according to the anamnesis data, it was determined that the predominance of sweet food is characteristic of both studied groups. Such abuse of sweets is considered a bad habit that needs to be corrected, but the analysis of the taste sensitivity of the tongue's receptors to sweets was of particular interest. According to

threshold gustometry data, a more pronounced decrease in the sensitivity of taste receptors to sweet was determined in patients with NAFLD when compared with control group. The taste receptors of the tongue of most individuals (74.2 %) of the main group responded to a 2.5 % glucose solution, and 11.2 % of NAFLD patients felt sweet at the highest concentration — 5 %. It should be noted that only 15.6 % of patients in the main group felt a 1.5 % glucose solution, but still this indicator exceeded the norm. Most persons (84 %) of the control group had a normal sensitivity to the 1 % solution, and 4 persons (16 %) reacted to the lowest concentration of 0.5 % glucose.

When analyzing the quality of oral hygiene, it was determined that only patients from the control group performed such an important positive habit twice a day. In main group there were persons who did not follow the algorithm. The data are presented in Table 2.

From the data presented, it can be seen that the presence of insulin resistance against the background of NAFLD helps to increase the level of this hormone in the blood of the main group in order to compensate for the decrease in sensitivity of insulin-dependent tissues, which includes the periodontium. All physiological processes, occurring in the periodontium, require energy, that is, glucose. It is possible that abusing sweets is not just a bad habit, but one of the signals of existing insulin resistance, that is, the need for additional glucose to enter the body from the outside, that can reflexively reduce the sensitivity of the tongue's taste receptors to sweets. This condition contributes to a subconscious increase in the number of sweet products in the daily diet, that is, to the formation of a certain eating habit. This is a risk, but correcting one's own eating behavior will contribute to the normalization of laboratory indicators from Table 1.

It should be noted that with such food preferences, the resident bacteria that produce signals to regulate the level of glucose in the blood also suffer in the intestines.

Considering that the subjects of the studied groups have the same eating habits, it was important to determine a direct correlation of medium strength between the data of threshold gustometry (absolutely non-invasive technique) and insulin resistance ($r = 0.63$; $p = 0.001$).

It is possible to make the following assumption — the abuse of sweets in the control group is simply a bad habit that can be corrected without additional therapy. However, in the main group, against the background of NAFLD, such food preferences are already a signal of the presence of certain metabolic

Table 1. **Presence and consequences of insulin resistance in the studied groups**

Indicator	Control group	Main group
Glycemia, mmol/L		
Venous blood	4.98 [4.49; 5.12]	5.54 [5.07; 5.94]*
Gums blood	4.14 [3.62; 4.74]	6.1 [5.6; 6.7]*
Insulin, $\mu\text{U/mL}$	11.01 [9.43; 12.49]	20.06 [15.6; 28.1]*
HOMA-IR	2.4 [1.92; 2.77]	5.05 [3.7; 7.9]*

Note. * The difference from the control group is statistically significant ($p < 0.05$).

Table 2. **The character of habits of individuals of the studied groups**

Indicator	Control group	Main group
Sweet food	21.0	90.9*
Sweet carbonated drinks	31.0	82.0*
Two-time oral hygiene	100.0	60.3

Note. * The difference from the control group is statistically significant ($p < 0.05$).

Table 3. **Prevalence of CP and quantitative level of *P. gingivalis***

Indicator	Control group	Main group
CRP	1.84 [1.01; 2.75]	7.09 [5.4; 9.2]*
OHI-S, points	1.4 [1.1; 1.6]	2.3 [1.9; 2.6]**
PMA, %	8 [5; 11]	28 [25; 32]*
PI, points	0.3 [0.2; 0.85]	2.3 [1.6; 2.7]*
PBI, points	0.0 [0.0; 0.0]	2.0 [1; 2]*
Schiller–Pisarev test, points	0.5 [0.3; 0.8]	2.6 [2.5; 2.9]*
Probing depth of the gingival sulcus, mm	2.0 [1.75; 2.5]	1.5 [1.0; 2.0]
Loss of epithelial attachment, mm	0.0 [0.0; 0.0]	3.5 [0.0; 4.0]*
CP I, %	0	39.9*
CP II, %	0	26.7*
CP III, %	0	2
<i>P. gingivalis</i> , LogGU/mL	0.0 [0.0; 0.0]	5.49 [3.5; 6.37]*
Gingipain K	4.17 [2.85; 20.34]	98.9 [84.2; 125.6]*

Note. CRP: highly sensitive C-reactive protein; OHI-S: simplified oral hygiene index; PI: periodontal index; PMA: papillary-marginal-alveolar index; PBI: papilla-bleeding index.

The difference from the control group is statistically significant:

* $p=0.000$; ** $p=0.001$.

changes in the body, and the correction in food must be combined with the therapy of the somatic disease.

Adherence to the algorithm of oral hygiene — brushing twice a day — is an extremely positive habit, a mandatory component of the prevention of periodontal diseases both in somatically healthy people and, especially, in patients with NAFLD. However, NAFLD is often accompanied by such a condition as «chronic fatigue», which can explain the insufficiency in maintaining full-fledged oral hygiene at home in the main group.

Taking into account the presence of a combination of an endogenous risk factor, in the form of NAFLD, with exogenous ones — abuse of sweets — and non-compliance with the oral hygiene algorithm, the prevalence of CP (chronic inflammation with a destructive component) in the individuals

of the studied groups was analyzed, as well as the quantitative level of *P. gingivalis*, which is related to the 1st order periodontopathogens and has the most aggressive virulence factors. One of the specific virulence factors for this periodontopathogen is gingipain K, the level of which was determined using a special technique.

However, first of all, the level of highly sensitive C-reactive protein (CRP) was determined. CRP is specific marker of the presence of chronic inflammation in the body. The conducted objective examination of periodontal tissues, using special dental indices (OHI-S, PMA, PI, PBI, Schiller–Pisarev test) and probing of the periodontal sulcus/periodontal pocket, demonstrated that only individuals of the main group were diagnosed with CP of all degrees severity. Chronic inflammation with a destructive component was not identified in the control group. The data are presented in Table 3.

Highly sensitive CRP is an early marker of the presence of an inflammatory process in the body. Of course, both CP and NAFLD have chronic inflammation as the basis of their own pathogenesis. However, CRP was positively correlated with blood glucose level ($r=0.32$; $p=0.001$), which in turn suggests the dependence of this marker of chronic inflammation on food preferences in favor of carbohydrate foods and/or sweet carbonated drinks. Also, an increase in the level of glucose in the blood of the gums contributes to its appearance in the gingival fluid, which will be an energy substrate for infectivity and invasion of conditionally pathogenic microflora into the gingival sulcus/periodontal pocket.

Conclusions

Clinically, NAFLD is usually manifested by obesity and insulin resistance, which contributes to the initiation and maintenance of a chronic low-intensity systemic inflammatory process in the body.

A signal of existing insulin resistance in a patient with NAFLD can be considered life anamnes data, namely, the prevalence of sweet food in the daily diet.

NAFLD, as an endogenous risk factor, in combination with exogenous factors contributes to the infectivity of specific periodontopathogens and the initiation of CP.

A marker of chronic inflammation — highly sensitive CRP — is positively dependent on the level of glycemia, and therefore the correction of food preferences is an important point in the therapy of both NAFLD and CP.

Conflicts of interest: none.

Authorship contributions: conception and design, critical revision of the article — D. E.;

acquisition of data — N. E.; analysis and interpretation of data, drafting the article — D. E., N. E.

References

1. Bale B.F., Doneen A.L., Vigerust D.J. High-risk periodontal pathogens contribute to the pathogenesis of atherosclerosis // *Postgraduate Medical Journal*. — 2017. — Vol. 93. — P. 215–220.
2. Di Stefano M., Polizzi A., Santonocito S., Romano A., Lombardi T., Isola G. Impact of oral microbiome in periodontal health and periodontitis: a critical review on prevention and treatment // *Int. J. Mol. Sci.* — 2022. — Vol. 23. — 5142.
3. Hajishengallis G., Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities // *Nat. Rev. Immunol.* — 2021. — P. 426–440. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00488-6>.
4. Hataa M., Yoshida S., Takahashi H. et al. Relationship between NAFLD and periodontal disease from the view of clinical and basic research, and immunological response // *Int. J. Mol. Sci.* — 2021. — Vol. 22 (7). — 3728. doi: 10.3390/ijms22073728.
5. Jokstad A. The 2018 AAP/EFPP classification of periodontal diseases, a focus on «risks» as a faux ami and language gone on holiday // *Clin. Exp. Dent Res.* — 2019. — Vol. 5 (5). — P. 449–451.
6. Kuraji R., Sekino S., Kapila Y., Numabe Y. Periodontal disease-related nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: An emerging concept of oral-liver axis // *Periodontol.* — 2000. — 2021. — Vol. 87 (1). — P. 204–240. doi: 10.1111/prd.12387.
7. Relvas M., López-Jarana P., Monteiro L., Pacheco J.J., Braga A.C., Salazar F. Study of prevalence, severity and risk factors of periodontal disease in a Portuguese population // *J. Clin. Med.* — 2022. — Vol. 11 (13). — 3728. doi: 10.3390/jcm11133728.

Д. В. Ємельянов, Н. Ю. Ємельянова

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

Чинники ризику хронічного пародонтиту у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

Пародонт постійно піддається дії різних екзогенних чинників, серед них варті уваги певні харчові звички. Незважаючи на наявні екзогенні чинники, ініціації запального процесу в пародонті не відбувається завдяки балансу між ними та місцевою імунною системою. Поява ендогенного чинника — неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) порушує баланс та спричиняє ініціацію запалення з розвитком хронічного пародонтиту.

Мета — вивчити вплив провокуючих чинників на тканини пародонта на тлі НАЖХП.

Матеріали та методи. Було сформовано дві групи: основну (хворі з НАЖХП) та контрольну (соматично здорові особи). Досліджували стоматологічний статус. Чутливість смакових рецепторів язика до глюкози (порогова густометрія) визначали із застосуванням 6 розведень глюкози з різною концентрацією. Досліджували вміст *Porphyromonas gingivalis* методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу (qRT-PCR). Рівень гінгіпаїну К у ротовій рідині визначали імуноферментним методом.

Результати. Хворі основної групи мали надлишкову масу тіла (індекс маси тіла — 32,200 [31,34; 37,45]) кг/м², підтверджену інсулінорезистентність (індекс НОМА-IR — 5,05 [3,75; 7,93]). Майже 90 % хворих основної групи та близько 30 % осіб контрольної групи зловживали солодощами, але хронічний пародонтит діагностовано лише у хворих на НАЖХП.

Висновки. Незважаючи на схожий характер харчування осіб обох груп, розвиток хронічного пародонтиту зафіксовано у хворих на НАЖХП, що свідчить про її вплив на стан органів і тканин порожнини рота. Корекція харчових звичок має важливе значення в терапії хронічного запалення в організмі загалом і пародонті зокрема.

Ключові слова: гінгіпаїн К, порогова густометрія, хронічний пародонтит.

Контактна інформація

Ємельянов Дмитро Вікторович, к. мед. н., доцент,
ст. наук. співр. відділу науково-організаційної роботи та медичної інформації з бібліотекою
E-mail: dimadoctorzub@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0002-5597-0456>

Стаття надійшла до редакції 6 жовтня 2022 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Emelyanov D.V., Emelyanova N.Y. Risk factors for chronic periodontitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Сучасна гастроентерологія*. — 2022. — № 5–6. — С. 12–16. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-12>.
- Emelyanov DV, Emelyanova NY. Risk factors for chronic periodontitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Modern Gastroenterology (Ukraine)*. 2022;5-6:12-16. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-12>.



Г. Д. Фадеєнко, О. Є. Гріднев, І. Е. Кушнір, В. М. Чернова,
Т. А. Соломенцева, Я. В. Нікіфорова, О. Г. Курінна

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

Удосконалення лікування та профілактика прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі метаболічних порушень

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є однією з найпоширеніших хвороб печінки, до патогенетичних механізмів якої належать комплексні чинники, зокрема зміни кишкової мікробіоти. Розробка та оцінка ефективності схем лікування НАЖХП, що впливають на порушення кишкової мікробіоти, є актуальним питанням сучасної медицини.

Мета — визначити вплив комбінованої терапії з використанням урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) і пробіотичного препарату (штами *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus*, *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*) на метаболічні порушення та запальні процеси в тканині печінки у хворих на НАЖХП.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 108 хворих на НАЖХП з метаболічними порушеннями та 30 осіб контрольної групи, які проходили обстеження на базі відділення гастроентерології та терапії і поліклінічного відділення Національного інституту терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України. В обох групах переважали жінки. Середній вік хворих на НАЖХП становив ($54,6 \pm 11,7$) року. Пацієнтів розподілили на дві групи, порівняння за співвідношенням статей та віком. Обидві групи отримували немедикаментозну терапію. Група порівняння (48 пацієнтів) отримувала лише препарат УДХК, основна група (60 пацієнтів) — додатково пробіотичний препарат «Йогурт капсули» (Pharmascience Inc., Канада). Лікування тривало 12 тиж. На початку та наприкінці лікування хворих обстежували з визначенням прозапальних маркерів (С-реактивний білок та фактор некрозу пухлини α). Статистичну обробку даних проведено з використанням пакета Statistica 13.1 та непараметричних методів.

Результати. Обстеження хворих у динаміці лікування виявило поліпшення перебігу НАЖХП завдяки зниженню вмісту аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази та γ -глутамілпептидази в обох групах. На тлі лікування спостерігалась тенденція до зменшення відсотка вісцерального жиру та індексу вісцерального ожиріння, який в основній групі статистично значущо знизився майже в 1,6 разу. На відміну від показників вуглеводного обміну, динаміка яких у групах статистично значущо не відрізнялась, виявлено статистично значущий вплив розробленої терапії на ліпідний профіль. Концентрація тригліцеридів в основній групі знизилась в 1,3 разу, холестерину ліпопротеїнів низької густини — в 1,6 разу. Під впливом лікування з додаванням пробіотичного йогурту зафіксовано статистично значуще зниження вмісту фактора некрозу пухлини α на 57,51 %.

Висновки. Комбінована терапія (оптимізація способу життя шляхом немедикаментозної терапії, УДХК з додатковим призначенням комплексного пробіотичного препарату «Йогурт капсули») має патогенетичну спрямованість та доведену ефективність при лікуванні НАЖХП.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, пробіотик, «Йогурт капсули», урсодезоксихолева кислота.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — поширене захворювання, що охоплює широкий спектр патологічних змін, починаючи зі стеатозу, який може залишатися

неускладненим або прогресувати до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), що характеризується гепатоцелюлярним ушкодженням, лобулярним некрозом і активацією фіброгенезу [24]. Своєю чергою НАСГ потенційно може прогресувати з формуванням цирозу печінки та

гепатоцелюлярної карциноми і, за прогнозами, в наступних 10 років буде провідною причиною захворюваності та смертності, пов'язаної з печінкою [25]. Ожиріння, цукровий діабет, підвищений вміст глюкози, гіперліпідемія і резистентність до інсуліну (ІР) є доведеними чинниками ризику НАЖХП [13]. Неалкогольний стеатогепатит розвивається у пацієнтів з НАЖХП та характеризується різним ступенем ушкодження гепатоцитів (запалення та фіброз). Неалкогольна жирова хвороба печінки зумовлена різними механізмами (дієтичні, метаболічні, генетичні, екологічні та мікробіотичні чинники). У низці експериментальних та клінічних досліджень продемонстровано докази тісного взаємозв'язку НАЖХП і НАСГ з дисбактеріозом кишечника [18]. Нині дослідження кишкової мікробіоти (КМ) та її ролі в патогенезі НАЖХП є актуальним.

Лікування НАЖХП потребує мультидисциплінарного підходу, особливо у пацієнтів з ризиком прогресування захворювання печінки, для профілактики розвитку метаболічних змін і процесів фіброзоутворення.

Основу терапевтичної стратегії при НАЖХП становлять немедикаментозні методи, зокрема фізичні навантаження та раціональні дієтичні рекомендації. Однак недостатня ефективність немедикаментозної корекції метаболічних порушень, а також недостатня комплаєнтність щодо суворого дотримання рекомендацій лікаря зумовлюють необхідність створення медикаментозних препаратів, що впливають на основні патогенетичні ланки розвитку та прогресування захворювання. Досвід лікування НАЖХП свідчить про недостатню його ефективність, тому триває пошук оптимальних схем лікування. Відповідно до чинних настанов жоден лікарський препарат не продемонстрував достатньої ефективності щодо запобігання прогресуванню стеатогепатиту і розвитку фіброзу.

Для лікування НАЖХП використовують препарати з різними механізмами дії [4]. Накопичується досвід застосування препаратів, спрямованих на корекцію певних установлених або потенційних ланок патогенезу жирової дистрофії печінки, насамперед порушень вуглеводного і ліпідного обміну, КМ, запалення та фіброзу [17].

Грунтуючись на великій базі опублікованих досліджень [14] та отриманих нами результатах науково-дослідних робіт [1, 19], можна дійти висновку про те, що, крім метаболічних чинників, у розвитку НАЖХП важливу роль відіграють порушення КМ, що призводить до підвищення проникності слизового бар'єра кишечника з виникненням ендотоксемії, активацією запального процесу в тканині печінки і розвитком стеатозу

та фіброзу. Ці дані свідчать про те, що змінена КМ може відігравати роль тригера у розвитку НАЖХП. Види бактерій, які могли спричинити НАЖХП, та їхні молекулярні перехресні взаємодії з організмом хазяїна в патогенезі захворювання не визначено [5]. З урахуванням цього деякі експерти припускають, що лікарські препарати, які впливають на КМ і зменшують ендотоксемию, можуть бути потенційно ефективними для лікування НАЖХП [6].

З'являється дедалі більше доказів використання пробіотиків як патогенетично обґрунтованих лікарських засобів для поліпшення перебігу НАЖХП та запобігання розвитку фіброзу печінки. Аргументом на користь доцільності цього підходу є здатність пробіотиків відновлювати кишковий гомеостаз [14], що може поліпшити метаболічний профіль пацієнта через вісь кишечник — печінка.

У деяких дослідженнях виявили, що застосування лікарських засобів, які містять штами видів роду *Lactobacillus*, зокрема *Lactobacillus acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. helveticus*, *L. johnsonii*, сприяло зниженню активності печінкових ферментів, показників холестази, зменшувало ступінь стеатозу [10, 16, 21].

У низці експериментальних робіт повідомлялось про зниження сироваткової активності лужної фосфатази та показників ліпідного профілю після прийому пробіотиків, до складу яких входили, крім *Lactobacilli*, штами молочнокислого стрептококу (*Streptococcus thermophilus*) [22].

Є дані, що свідчать про потенціал пробіотичних засобів щодо зупинення прогресування НАЖХП у гризунів шляхом пригнічення запального процесу та запобігання фіброзу. Зменшення ендотоксемії в експерименті при використанні пробіотиків сприяло гальмуванню запального каскаду [8].

В експериментальних та клінічних дослідженнях при призначенні пробіотиків спостерігали поліпшення метаболічних функцій, а також перебігу супутніх захворювань, таких як дисліпідемія і цукровий діабет 2 типу. Здатність пробіотичних засобів модулювати склад КМ сприяє гепатопротекції, опосередкованої через зменшення вироблення ендотоксинів КМ, зниження регуляції ліпогенних, окисних і запальних шляхів з/без поліпшення бар'єрної функції кишечника [11].

З огляду на патогенетичну роль КМ у розвитку та прогресуванні НАЖХП нами розроблена і апробована комбінована терапія з використанням препаратів, що впливають на основні патогенетичні ланки розвитку НАЖХП (урсодезоксихолева кислота (УДХК)

і препарат з пробіотичною дією «Йогурт капсули» (Pharmascience Inc., Канада). Одна капсула препарату містить 2 млрд активних клітин (колонієутворюючих одиниць (КЮО)) *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*).

Мета дослідження — визначити вплив комбінованої терапії з використанням урсодезоксихолевої кислоти і пробіотичного препарату (штами *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus*, *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*) на метаболічні порушення та запальні процеси в тканині печінки у хворих на неалкогольну жирову хвороби печінки.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 108 хворих на НАЖХП з метаболічними порушенням та 30 осіб контрольної групи, які проходили обстеження на базі відділення гастроентерології та терапії і поліклінічного відділення Національного інституту терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України. В обох групах переважали жінки. Середній вік хворих на НАЖХП становив $(54,6 \pm 11,7)$ року.

Оцінка антропометричних параметрів передбачала вимірювання зросту і маси тіла з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ). Розподіл жирової тканини визначали шляхом вимірювання обводу талії (ОТ) та стегон (ОС) з розрахунком співвідношення ОТ/ОС. Для проведення біохімічних досліджень у хворих брали кров вранці натще із ліктьової вени після 12-годинного голодування. У всіх пацієнтів оцінювали показники функціонального стану печінки, вуглеводного обміну та ліпідного метаболізму.

Для дослідження складу тіла пацієнтів (визначення загального відсотка жиру в організмі та відсотка вісцеральної жирової тканини (ВЖТ)) використовували електронний прилад — вагимономер складу тіла «Omron BF-511» (Японія), метрологічна придатність якого підтверджена свідоцтвом про перевірку. Дослідження проводилося

з дотриманням усіх вимог для обстеження (не раніше ніж через 2 год після сніданку). Результати вимірювання вмісту жиру в організмі, відсотка вісцерального жиру та скелетних м'язів інтерпретували за показниками таблиць вагів-монітора складу тіла.

Для визначення дисфункції ВЖТ обчислювали індекс вісцерального ожиріння (ІВО) методом М. С. Amato [3].

Стан вуглеводного та ліпідного обмінів оцінювали за загальноприйнятою методикою. Визначення рівня С-реактивного білка (С-РБ) і фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) у сироватці крові проводили імуноферментним методом.

Методом випадкової вибірки хворих розподілили на дві порівнянні групи за співвідношенням статей і віком. Група I ($n = 60$), окрім немедикаментозної терапії (корекція харчування, розширення фізичної активності) та стандартної терапії препаратом УДХК у дозі 1000 мг, отримувала «Йогурт капсули» перорально по 1 капсулі тричі на добу під час їди протягом 12 тиж, група II ($n = 48$) — лише препарат УДХК у дозі 1000 мг протягом 12 тиж.

Статистичну обробку даних проведено за допомогою пакета статистичних програм Statistica 13.1. За критерієм Колмогорова — Смирнова розподіл усіх досліджуваних показників був відмінним від нормального, тому обробку даних проводили з використанням методів непараметричної статистики. Дані наведено у вигляді Me [LQ; UQ], де Me — медіана, LQ та UQ — нижній і верхній квартилі відповідно. Відмінності між групами оцінювали за допомогою U-критерія Манна — Уїтні, зміни показника в динаміці — за допомогою T-критерія Вілкоксона.

Результати та обговорення

У хворих на НАЖХП у динаміці лікування спостерігали незначне зниження ІМТ в обох групах, але різниця між групами не була статистично значущою (табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка основних антропометричних показників

Показник	Група I ($n = 60$)		Група II ($n = 48$)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ІМТ, кг/м ²	29,76 [23,41; 31,94]	27,92 [22,57; 30,78]	32,07 [24,16; 37,35]	29,45 [23,11; 35,92]
ОТ/ОС	1,03 [0,92; 1,04]	1,02 [0,93; 1,05]	1,05 [0,93; 1,14]	1,02 [1,01; 1,09]
ВЖТ, %	14,57 [11,64; 15,06]	11,48 [10,39; 12,78]	15,06 [11,42; 16,94]	13,79 [10,42; 15,63]
ІВО, ум. од.	3,94 [2,41; 4,85]	2,39 [2,04; 4,18]*	4,03 [2,67; 4,23]	3,95 [2,32; 4,05]

Примітка. * Різниця щодо показників до лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

Показник, що відображує характер розподілу жирової тканини (ОТ/ОС), під впливом запропонованої терапії практично не змінився (див. табл. 1).

У пацієнтів обох груп відсоток ВЖТ до лікування перевищував референтні 8 % (див. табл. 1). У динаміці лікування він зменшився в групі I з 14,57 [11,64; 15,06] до 11,48 [10,39; 12,78], у групі II — з 15,06 [11,42; 16,94] до 13,79 [10,42; 15,63], що мало характер тенденції.

Показники ІВО до лікування в обох групах статистично значущо не відрізнялись. Під впливом запропонованої терапії ІВО статистично значущо знизився майже в 1,6 разу на відміну від групи порівняння, де показник активності вісцерального жиру практично не змінився (див. табл. 1). Отримані нами дані підтверджують позитивний вплив пробіотика на активність ВЖТ у хворих на НАЖХП.

На нашу думку, на зміну маси тіла переважно вплинув комплекс немедикаментозних заходів, яких, за результатами опитування, дотримувались лише 2/3 хворих. Щодо впливу на кількість і активність вісцерального жиру у хворих не відзначено ефективності запропонованого лікування з використанням пробіотичних засобів, що впливають на КМ.

Результати дослідження впливу 12-тижневого комбінованого лікування на показники вуглеводного обміну наведено в табл. 2.

У хворих обох груп вивчення показників вуглеводного обміну в динаміці лікування не виявило статистично значущого зниження, рівень глікемії натще дещо знизився, але різниця щодо вихідного показника була статистично незначущою (див. табл. 2). Аналогічні зміни спостерігали в динаміці вмісту інсуліну. У хворих на НАЖХП, які отримували пробіотик, рівень інсуліну знизився з 19,31 до 17,02 мкОд/мл, а у хворих, які отримували стандартну терапію, — з 21,16 до 18,06 мкОд/мл. Зміни показників не були статистично значущими. В обох групах спостерігали тенденцію до зниження інсулінорезистентності.

Для визначення впливу запропонованого лікування на важливу патогенетичну ланку розвитку та прогресування НАЖХП проаналізовано динаміку показників ліпідного обміну (табл. 3).

Концентрація загального холестерину в обох групах практично не змінювалась. Визначення рівня холестерину ліпопротеїнів високої густини не показало статистично значущих змін. Дослідження проатерогенних фракцій ліпідів продемонструвало статистично значущу позитивну динаміку під впливом додаткового призначення пробіотика. Вміст тригліцеридів у групі I після курсу лікування знизився в 1,3 разу, холестерину ліпопротеїнів низької густини — у 1,6 разу. У групі II також спостерігали позитивну динаміку цих показників, але вона не досягла рівня статистичної значущості.

Таблиця 2. Динаміка основних показників вуглеводного обміну

Показник	Група I (n = 60)		Група II (n = 48)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Глікемія натще, ммоль/л	6,88 [4,60; 7,40]	6,28 [4,92; 7,17]	7,13 [5,20; 7,50]	6,31 [4,63; 7,23]
Інсулін, мкОд/мл	19,31 [13,62; 27,63]	17,02 [12,34; 19,22]	21,16 [16,87; 28,98]	18,06 [13,95; 22,45]
НОМА, ум. од.	5,36 [2,43; 6,81]	4,43 [1,63; 5,01]	6,64 [4,18; 7,13]	5,09 [1,84; 6,56]

Таблиця 3. Динаміка основних показників ліпідного обміну, ммоль/л

Показник	Група I (n = 60)		Група II (n = 48)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Загальний холестерин	6,93 [4,80; 7,64]	6,64 [4,96; 8,13]	7,28 [5,11; 7,39]	6,87 [5,80; 8,71]
Холестерин ліпопротеїнів високої густини	1,26 [1,04; 1,67]	1,29 [1,04; 1,74]	0,95 [0,93; 1,16]	1,01 [0,93; 1,19]
Тригліцериди	2,27 [1,31; 2,98]	1,69 [1,47; 2,42]*	2,40 [1,17; 2,40]	2,01 [1,66; 2,96]
Холестерин ліпопротеїнів низької густини	5,17 [2,34; 6,64]	3,34 [2,21; 4,81]*	4,96 [2,51; 5,08]	4,02 [2,28; 4,73]

Примітка. * Різниця щодо показників до лікування статистично значуща ($p < 0,05$).

Вплив мультипробіотичних препаратів на вуглеводний і ліпідний обмін продемонстровано в інших дослідженнях. У пацієнтів з гістологічним підтвердженням НАСГ, які отримували пробіотик протягом 6 міс, знижувався рівень тригліцеридів і аспартатамінотрансферази (АСТ) [23]. Метааналіз 134 рандомізованих досліджень впливу пробіотичних засобів на НАЖХП/НАСГ показав, що пробіотична терапія з використанням штамів *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* і *Streptococcus* сприятливо впливає на вміст жиру в печінці, рівень загального холестерину і амінотрансфераз та НОМА-індекс [15].

Проведено оцінку динаміки показників функціонального стану (табл. 4).

Призначення запропонованої терапії значно знижувало підвищену активність аланінамінотрансферази (АЛТ) і АСТ та рівень маркерів холестази у хворих на НАЖХП в обох групах. Концентрація лужної фосфатази не відрізнялась від нормальних значень як до, так і після лікування.

Отримані нами дані підтверджуються іншими дослідженнями. Подвійне сліпе дослідження за участю дітей з ожирінням і стеатозом печінки, які приймали *Lactobacillus rhamnosus* GG або плацебо протягом 8 тиж, показало, що введення пробіотиків не вплинуло на ожиріння та жирову дистрофію печінки, але значно зменшувало гіпертрансаміназемію [20]. Схожі результати отримано в іншому дослідженні. У 30 дорослих хворих на НАСГ, які приймали *Lactobacillus*

acidophilus, зафіксовано зниження концентрації АЛТ і АСТ порівняно з групою, що отримувала плацебо [2].

Застосування мультиштамових пробіотиків продемонструвало високу клінічну ефективність у рандомізованих дослідженнях. F. Farnonі та співавт. [7] у потрійному сліпому дослідженні за участю 64 дітей з ожирінням і НАЖХП, підтвердженому ультразвуковим дослідженням, виявили, що у пацієнтів, які отримували пробіотичні капсули *Lactobacillus acidophilus* ATCC B3208, *Bifidobacterium lactis* DSMZ 32 269, *B. bifidum* ATCC SD6576 і *L. rhamnosus* DSMZ 21 690 протягом 12 тиж, значно знижувався рівень АЛТ і вміст внутрішньопечінкового жиру, визначений за допомогою ультразвуку, та поліпшувався ліпідний профіль порівняно з групою плацебо.

Для вивчення інтенсивності системного запалення і впливу на нього розроблених схем лікування в усіх хворих визначали концентрацію таких маркерів запалення, як ФНП-α і високочутливий С-РБ, до та після лікування (табл. 5).

Під впливом запропонованої терапії зафіксовано зниження вмісту С-РБ та ФНП-α в сироватці крові хворих обох груп. Не виявлено статистично значущих відмінностей між показниками С-РБ у сироватці крові до та після лікування в обох групах.

У групі I зареєстровано статистично значуще зниження вмісту ФНП-α під впливом лікування, тоді як у групі II виявлено незначну тенденцію

Таблиця 4. Динаміка показників цитолізу і холестази у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі лікування

Показник	Група I (n = 60)		Група II (n = 48)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Аспартатамінотрансфераза, Од/л	48,62 [22,30; 53,56]	27,51 [21,00; 42,00]*	52,75 [23,04; 63,69]	31,94 [26,71; 36,80]*
Аланінамінотрансфераза, Од/л	63,21 [34,18; 73,02]	36,45 [24,23; 56,62]*	58,82 [28,47; 61,12]	39,62 [22,17; 48,34]*
Лужна фосфатаза, нмоль/(с·л)	2035,24 [1990,02; 2133,49]	1719,59 [1679,39; 1933,61]	2024,82 [1964,58; 2033,29]	1830,30 [1757,01; 1967,21]
γ-Глутамілпептидаза, Од/л	56,61 [29,47; 63,10]	33,65 [19,93; 34,29]*	62,47 [24,07; 65,01]	29,9 [19,39; 33,14]*

Примітка. * Різниця щодо показників до лікування статистично значуща (p < 0,05).

Таблиця 5. Динаміка вмісту маркерів системного запалення

Показник	Група I (n = 60)		Група II (n = 48)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
С-РБ, мг/мл	3,18 [2,32; 3,92]	2,61 [1,51; 2,96]	3,32 [2,65; 3,60]	2,38 [1,93; 3,10]
ФНП-α, пг/мл	7,72 [2,13; 9,12]	3,28 [2,97; 7,05]*	6,94 [1,82; 11,08]	6,06 [2,08; 9,07]

Примітка. * Різниця щодо показників до лікування статистично значуща (p < 0,05).

до зниження, яка не досягала рівня статистичної значущості.

Аналогічні результати отримано в рандомізованих плацебоконтрольованих дослідженнях. N. Kobyliak та співавт. оцінили ефективність комбінованого препарату, що містить 14 живих пробіотичних штамів *Lactobacillus* + *Lactococcus*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium* і *Acetobacter*, у пацієнтів з НАЖХП. Мультипробіотичний засіб знижував активність прозапальних цитокінів (ФНП- α та інтерлейкіну-6), зменшував ступінь стеатозу печінки і активність амінотрансфераз [12]. Оцінено ефективність лікування пробіотиками як у дітей, так і у дорослих з НАЖХП (9 рандомізованих клінічних досліджень із загальною кількістю хворих 535). Автори показали, що пробіотики поліпшують клінічні результати перебігу НАЖХП, впливаючи на чутливість до інсуліну та знижуючи вміст ФНП- α . Однак пробіотики зменшували дисліпідемію лише в італійській та іспанській популяціях хворих, що свідчить про залежність позитивного впливу пробіотичних молекул на ліпопротеїни

високої та низької густини і тригліцериди від етнічного походження [9].

Висновки

Розроблена терапія (оптимізація способу життя шляхом немедикаментозної терапії (корекція харчування, розширення фізичної активності), прийом УДХК і комплексного пробіотичного препарату «Йогурт капсули») має патогенетичну спрямованість та доведену ефективність, про що свідчить її позитивний вплив на активність вісцерального ожиріння, зниження інсулінорезистентності та рівня проатерогенних фракцій ліпідів, а також пригнічення хронічного запалення в тканині печінки.

Отримані дані можуть свідчити про потенційний вплив пробіотичного засобу на метаболічні параметри і активність запального процесу в тканині печінки шляхом коригування дисбалансу КМ. Перспективою подальших досліджень є вивчення впливу запропонованої схеми терапії на стан КМ, ступінь стеатозу та процеси фіброзоутворення в тканині печінки.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Г. Ф., О. Г.; збір та опрацювання матеріалу — І. К., В. Ч., Т. С., Я. Н., О. К.; написання тексту, редагування — І. К., В. Ч., Т. С.

Список літератури

1. Фадеєнко Г.Д., Гріднев О.Є., Кушнір І.Е. та ін. Характеристика кишкового дисбіозу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки // Сучасна гастроентерологія. — 2020. — 6. — Р. 5–9.
2. Abdel Monem S.M. Probiotic therapy in patients with non-alcoholic steatohepatitis in Zagazig University Hospitals // Euroasian J. Hepatogastroenterol. — 2017. — 7. — Р. 101–106.
3. Amato M.C., Giordano C., Galia M. et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk // Diabetes Care. — 2010. — 33. — Р. 920–922.
4. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases // Hepatology. — 2018. — 67. — Р. 328–357.
5. Da Silva H.E., Teterina A., Comelli E.M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with dysbiosis independent of body mass index and insulin resistance // Sci. Rep. — 2018. — 8. — Р. 1466.
6. Dai X., Hou H., Zhang W. et al. Microbial Metabolites: Critical Regulators in NAFLD // Front. Microbiol. — 2020. — 11. — Р. 567–654.
7. Famouri F., Shariat Z., Hashemipour M. et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 2017. — 64. — Р. 413–417.
8. Fei N., Bruneau A., Zhang X. et al. Endotoxin producers overgrowing in human gut microbiota as the causative agents for nonalcoholic fatty liver disease // mBio. — 2020. — 11. — Р. 9.
9. Gao X., Zhu Y., Wen Y. et al. Efficacy of probiotics in non-alcoholic fatty liver disease in adult and children: A meta-analysis of randomized controlled trials // Hepatol. Res. — 2016. — 46. — Р. 1226–1233.
10. Jang H.R., Park H.-J., Kang D. et al. A protective mechanism of probiotic *Lactobacillus* against hepatic steatosis via reducing host intestinal fatty acid absorption // Experimental & Molecular Medicine. — 2019. — 51. — Р. 1–14.
11. Kim B., Park K.Y., Ji Y. et al. Protective effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG against dyslipidemia in high-fat diet-induced obese mice // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2016. — 473. — Р. 530–536.
12. Kobyliak N., Abenavoli L., Mykhalchyshyn G. et al. A Multi-strain probiotic reduces the fatty liver index, cytokines and aminotransferase levels in NAFLD patients: evidence from a randomized clinical trial // J. Gastrointest. Liver Dis. — 2018. — 27. — Р. 41–49.
13. Leocádio P.C.L., Oriá R.B., Crespo-Lopez M.E. et al. Obesity: more than an inflammatory, an infectious disease? // Front. Immunol. — 2019. — 10. — Р. 3092.
14. Leung C., Rivera L., Furness J.B. et al. The role of the gut microbiota in NAFLD // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2016. — 13. — Р. 412–25.
15. Ma Y.Y., Li L., Yu C.H. et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis // World J. Gastroenterol. — 2013. — 19. — Р. 6911–6918.
16. Mohammadi Z., Poustchi H., Motamed-Gorji N. et al. Fecal microbiota in non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // Arch. Iran Med. — 2020. — 23. — Р. 44–52.
17. Munteanu M.A., Nagy G.A., Mircea P.A. Current Management of NAFLD // Clujul Med. — 2016. — 89. — Р. 19–23.
18. Muscogiuri G., Cantone E., Cassarano S. et al. Gut microbiota: a new path to treat obesity // Int. J. Obes. Suppl. — 2019. — 9. — Р. 10–19.
19. Nikiforova Y.V., Fadićenko G.D., Gridnev A.E. et al. Features of intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty

- liver disease: effects of markers of inflammation and hepatic steatosis // *Wiad Lek.* — 2022. — 75. — P. 611–618.
20. Vajro P, Mandato C, Licenziati M.R. et al. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG in pediatric obesity-related liver disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2011. — 52. — P. 740–743.
 21. Wang W., Li Q., Chai W. et al. *Lactobacillus paracasei* Jlus66 attenuate oxidative stress and inflammation via regulation of intestinal flora in rats with non alcoholic fatty liver disease // *Food Sci. Nutr.* — 2019. — 7. — P. 2636–2646.
 22. Wang W., Xu A.L., Li Z.C. et al. Combination of probiotics and *salvia miltiorrhiza* polysaccharide alleviates hepatic steatosis via gut microbiota modulation and insulin resistance improvement in high fat-induced NAFLD mice // *Diabetes Metab. J.* — 2020. — 44. — P. 336–348.
 23. Wong V.W., Won G.L., Chim A.M. et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study // *Ann. Hepatol.* — 2013. — 12. — P. 256–62.
 24. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2018. — 15. — P. 11–20.
 25. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease — A global public health perspective // *J. Hepatol.* — 2019. — 70. — P. 531–544.

G. D. Fadieienko, O. E. Gridnyev, I. E. Kushnir, V. M. Chernova,
T. A. Solomentseva, Ya. V. Nikiforova, O. G. Kurinna

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

The improvement of treatment and prevention of non-alcoholic fatty liver disease progression against the background of metabolic disorders

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common liver diseases, with pathogenetic mechanisms involving complex factors, in particular changes in the intestinal microbiota. The development and evaluation of the effectiveness of NAFLD treatment regimens, affecting intestinal microbiota disturbances, presents an urgent issue in modern medicine.

Objective — to determine effects of combined therapy, including ursodeoxycholic acid (UDCA) and probiotic preparation (strains of *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus*, *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *Bulgarius*) on the metabolic disorders and inflammatory processes in liver tissue of patients with NAFLD.

Materials and methods. The study included 108 patients with NAFLD with metabolic disorders and 30 people of the control group, who were examined on the basis of the Department of Gastroenterology and Therapy and outpatient department of the GI «L. T. Mala National Institute of Therapy of the NAMS of Ukraine». Women prevailed in both groups. The mean age of patients was 54.6 ± 11.7 years. The patients were randomized into two groups, comparable by gender and age ratio. Both groups received non-drug therapy. The comparison group (48 patients) received UDCA preparation only, the main group (60 patients) received additional probiotic preparation «Yogurt capsules» (Pharmascience Inc., Canada). The treatment lasted 12 weeks. Patients were examined at the beginning and end of treatment with additional determination of pro-inflammatory markers: C-reactive protein CRP and TNF- α . Statistical analysis was performed with the package Statistica 13.1 using nonparametric methods.

Results. Patients' examination in the dynamics of treatment showed an improvement in NAFLD course due to a decrease in the levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and gamma-glutamyl peptidase (ALT, AST and GGT) in both groups. Moreover, against the background of treatment, the tendency was observed to the decrease of visceral fat percentage, as well as the visceral obesity index, which in group I significantly decreased in almost 1.6 times. In contrast to the carbohydrate metabolism indicators, the dynamics of which did not differ significantly between the groups, a significant effect of the developed therapy on the lipid profile was determined. The triglycerides (TG) levels in the main group decreased 1.3 times, and LDL cholesterol 1.6 times. In addition, the significant decrease in TNF-alpha levels by 57.51 % was observed under the influence of treatment with the addition of probiotic yogurt.

Conclusions. Combined therapy which includes lifestyle modification by means of non-drug therapy, UDCA with the additional use of a complex probiotic preparation yogurt capsules, has a pathogenetic focus and proven effectiveness in the treatment of NAFLD.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, probiotic, yogurt capsules, ursodeoxycholic acid.

Контактна інформація

Фадієнко 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
<https://orcid.org/0000-0003-0881-6541>. E-mail: therapy@amnu.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 28 жовтня 2022 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Фадієнко Г.Д., Гріднев О.Є., Кушнір І.Є., Чернова В.М., Соломенцева Т.А., Нікіфорова Я.В., Курінна О.Г. Удосконалення лікування та профілактика прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі метаболічних порушень // *Сучасна гастроентерологія*. — 2022. — № 5–6. — С. 17–23. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-17>.
- Fadeenko GD, Gridnyev OE, Kushnir IE, Chernova VM, Solomentseva TA, Nikiforova YaV, Kurinna OG. The improvement of treatment and prevention of non-alcoholic fatty liver disease progression against the background of metabolic disorders [in Ukrainian]. *Modern Gastroenterology (Ukraine)*. 2022;5-6:17-23. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-17>.



І. І. Тверезовська, Н. М. Железнякова
Харківський національний медичний університет

Цитокінзалежні механізми реалізації імунної відповіді у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою

Вивчення клініко-лабораторних виявів та запальної активності печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) та гіпертонічну хворобу (ГХ) є актуальним, оскільки це визначає аспекти попередньої діагностики у хворих із груп ризику та дає змогу коригувати діагностичну та лікувальну тактику ведення цих хворих.

Мета — вивчити шляхи реалізації цитокіндетермінованих імунних реакцій у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та супутньою гіпертонічною хворобою.

Матеріали та методи. У дослідження було залучено 100 пацієнтів із НАЖХП, з них 49 (67,3 % жінок та 32,7 % чоловіків) мали супутню гіпертонічну хворобу (ГХ, основна група), 51 (58,5 % жінок та 41,5 % чоловіків) — ізольований перебіг НАЖХП (група порівняння). Контрольну групу утворили 20 відносно здорових осіб (55,0 % жінок та 45,0 % чоловіків). Розраховували індекс маси тіла. Визначали рівень аланінамінотрансферази і аспартатамінотрансферази за стандартною методикою (кінетичним методом). Вміст γ -глутамілпептидази вимірювали ферментативно-колориметричним методом, лужної фосфатази, загального білка і альбуміну — колориметричним методом. Розраховували індекс де Рітиса. Рівень інтерлейкінів 8 та 10 визначали за допомогою імунофлюоресцентного методу з використанням реактивів ElabScience (США). Ультразвукове дослідження печінки проводили за стандартною методикою натще з використанням апарата Samsung (Medison) SonoAce X8. Для порівняння даних у групах дослідження використовували косо-вертикальний розмір (КВР) печінки.

Результати. Установлено збільшення індексу маси тіла як при коморбідності НАЖХП з ГХ, так і при її ізольованому перебігу (відповідно 27,8 [26,6; 28,5] і 27,3 [24,2; 28,3] $\text{кг}/\text{м}^2$) порівняно з контрольною групою (24,3 [21,9; 26,0] $\text{кг}/\text{м}^2$; $p < 0,001$ і $p = 0,004$). Наявність супутньої ГХ у пацієнтів з НАЖХП асоціювалася зі статистично значущими ($p < 0,001$) девіаціями функціонального стану печінки, про що свідчив вищий рівень аланінамінотрансферази (45 [43,0; 47,5] Од/л), аспартатамінотрансферази (53 [51,0; 56,0] Од/л), лужної фосфатази (285,7 [217,6; 321,1] Од/л) та γ -глутамілпептидази (96,2 [75,0; 108,9] Од/л) порівняно з ізольованим перебігом НАЖХП (36 [34,0; 39,0], 41 [40,0; 45,0], 215,5 [183,2; 246,7] та 65,5 [51,5; 76,8] Од/л) і контрольною групою (25,5 [24,0; 30,8], 23 [19,3; 26,0], 129,2 [116,9; 140,6] та 22,6 [16,1; 31,7] Од/л). Виявлено статистично значущо ($p < 0,001$) вище значення індексу де Рітиса в основній групі (1,16 [1,11; 1,24]) та групі порівняння (1,14 [1,08; 1,21]) порівняно з контрольною групою (0,87 [0,76; 0,99]). Такі зміни функціональної активності печінки корелюють зі змінами цитокіндетермінованих імунних реакцій, які маніфестують статистично значущо ($p < 0,001$) більшим вмістом інтерлейкіну-8 та інтерлейкіну-10 у пацієнтів з НАЖХП і ГХ (відповідно 29,4 [25,6; 34,9] і 20,3 [17,1; 24,4] $\text{пг}/\text{мл}$) та ізольованою НАЖХП (22,5 [19,1; 25,8] і 12,1 [10,5; 13,7] $\text{пг}/\text{мл}$) порівняно з контрольною групою (7,4 [6,7; 8,9] та 3,6 [2,8; 5,0] $\text{пг}/\text{мл}$).

Висновки. Перебіг НАЖХП асоціюється з розвитком цитокінового дисбалансу. Систематичне підвищення артеріального тиску може призводити до підвищення активності цитокіндетермінованих імунних реакцій у пацієнтів із НАЖХП та супутньою ГХ.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпертонічна хвороба, клініко-лабораторні вияви, запальна активність печінки, ІЛ-8, ІЛ-10.

Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), за різними даними, становить 6–35 % у загальній популяції [5–7, 13, 15–17]. Захворювання може мати безсимптомний перебіг. Стадію стеатогепатиту порівняно з іншими морфологічними стадіями НАЖХП реєструють у меншій кількості пацієнтів [19], тоді як майже у третини пацієнтів стеатогепатит прогресує до цирозу протягом 10 років [5, 16, 17, 19]. Значна поширеність захворювання зумовлює високий рівень смертності від цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, спричинених НАЖХП [17].

Пошкоджені гепатоцити на різних стадіях НАЖХП мають підвищену схильність до накопичення ліпідних крапель та зниження окисної здатності мітохондрій, що призводить до тривалого оксидативного стресу та збільшення синтезу активних форм кисню [18, 21, 23]. Ліпідна інфільтрація гепатоцитів підвищує продукцію медіаторів запалення — фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-8, ІЛ-17, ІЛ-18, моноцитарного хемотаксичного фактора-1 (MCP-1) тощо. Поява та поступове збільшення концентрації прозапальних метаболітів впливає на розвиток та/або погіршення супутньої патології (серцево-судинні захворювання (ССЗ), інсулінорезистентність, цукровий діабет, псоріаз, передчасне старіння тощо). У більшості випадків різні ланки патогенезу НАЖХП зумовлюють підвищений ризик розвитку та поширеності ССЗ у хворих на НАЖХП. Ендотеліальна дисфункція, підвищення товщини комплексу інтима — медіа сонної артерії, кальцифікація коронарних артерій та функціональна резистентність стінки артерій можуть корелювати з тяжчою стадією НАЖХП [3]. Проведено недостатньо досліджень патогенетичного взаємозв'язку між НАЖХП і ССЗ, але наявні дані свідчать, що оксидативний стрес може відігравати вирішальну роль у цьому механізмі [14].

Активність процесів запалення у печінці може зменшуватися внаслідок відповіді антиоксидантної системи та дії протизапальних метаболітів. Пригнічення запальної реакції та (як наслідок) запобігання розвитку автоімунних процесів зумовлені дією протизапального ІЛ-10, який функціонує на різних стадіях імунної відповіді та в різних анатомічних середовищах. Так, штучно індукований дефіцит ІЛ-10 у мишей ініціював тотальне запалення кишечника зі значним порушенням мікробіоти [19]. Установлено, що ІЛ-10 продукується безпосередньо в гепатоцитах, клітинах Купфера, зірчастих клітинах тощо. Стимуляція продукції цього цитокіну виникає

у відповідь на низку екзогенних та ендогенних чинників (стрес, токсемія, експресія ФНП тощо). Зниження експресії ІЛ-10 за печінкової патології асоційоване з пришвидшенням розвитку процесів некрозу гепатоцитів, тоді як додавання рекомбінантного ІЛ-10 знижує апоптотичну та прозапальну активність і нейтрофільну інфільтрацію печінки.

Доведено наявність взаємозв'язку між рівнем ІЛ-8 і часточковим запаленням та гепатоцелюлярною балонною трансформацією при неалкогольному стеатогепатиті на тлі НАЖХП [2]. Виявлено, що ІЛ-8 є безпосереднім чинником тяжкості неалкогольного стеатогепатиту через його взаємозв'язки з прогресуванням ступеня стеатозу і часточкового запалення та значного фіброзу [1, 8] і цирозу.

Мета роботи — вивчити шляхи реалізації цитокіндетермінованих імунних реакцій у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та супутньою гіпертонічною хворобою.

Матеріали та методи

У дослідження було залучено 100 пацієнтів із НАЖХП, з них 49 (67,3 % жінок та 32,7 % чоловіків) мали супутню гіпертонічну хворобу (ГХ, основна група), 51 (58,5 % жінок та 41,5 % чоловіків) — ізольований перебіг НАЖХП (група порівняння). Контрольну групу утворили 20 відносно здорових осіб (55,0 % жінок та 45,0 % чоловіків).

За співвідношенням статей групи були порівнянні ($\chi^2 = 1,219$; $p = 0,544$). Групи були також порівнянні за віковими характеристиками (медіана (Me) та значення нижнього та верхнього квартилів [LQ; UQ] становили відповідно 51,0 [45,0; 56,0] (основна група), 52,0 [47,0; 54,0] (група порівняння) і 51,0 [45,0; 55,5] (контрольна група). При порівнянні даних групи коморбідної патології з показниками контрольної групи статистично значущої різниці не виявлено ($p = 0,610$ та $p = 0,980$ відповідно), так само, як і при порівнянні даних групи ізольованої НАЖХП з показниками контрольної групи ($p = 0,544$).

В основній групі 1-й ступінь ГХ мали 14 (28,6 %) осіб, 2-й ступінь — 35 (71,4 %), у групі порівняння — 16 (32,7 %) і 33 (67,3 %) відповідно.

Під час дослідження дотримано усіх вимог законодавства України щодо проведення клінічних досліджень із залученням людини, Гельсінської декларації прав людини (1964) та Конвенції Ради Європи щодо захисту прав і гідності людини (Конвенція про права людини та біомедицину, ETS-164), зокрема додаткового протоколу

до Конвенції про біомедичні дослідження від 25.01.2005 р. та конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH GCP).

Діагноз НАЖХП встановлено згідно з локальними протоколами (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит» (2014) і Адаптована клінічна настанова, що ґрунтується на доказах, «Неалкогольна жирова хвороба печінки») та практичними рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки (European Association for the Study of the Liver (EASL), 2016), Європейської асоціації з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes (EASD), 2016) і Європейської асоціації з вивчення ожиріння (European Association for the Study of Obesity (EASO), 2016) [12].

Гіпертонічну хворобу діагностували згідно з вітчизняними рекомендаціями (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» (2012)) і за критеріями Європейського товариства кардіології та Європейського товариства гіпертензії (European Society of Cardiology and European Society of Hypertension, 2018) [22].

Пацієнтів груп дослідження та осіб контрольної групи анкетували для визначення залежності від алкоголю та диференційної діагностики НАЖХП з алкогольною жирОВОЮ хворобою печінки — тест AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test).

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою: $\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} : \text{зріст (см)}^2$.

Визначали рівень аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ) за стандартною методикою (кінетичним методом). Вміст γ -глутамілпептидази (ГГТП) вимірювали ферментативно-колориметричним методом, лужної фосфатази (ЛФ), загального білка і альбуміну — колориметричним методом. Розраховували індекс де Рітиса (АСТ/АЛТ).

Рівень ІЛ-8 та ІЛ-10 визначали за допомогою імунофлюоресцентного методу з використанням реактивів ElabScience (США).

Ультразвукове дослідження (УЗД) печінки проводили за стандартною методикою натще з використанням апарата Samsung (Medison) SonoAce X8 (Південна Корея). Для порівняння даних УЗД у групах дослідження обрано косо-вертикальний розмір (КВР) печінки.

Статистичний аналіз отриманих даних виконано з використанням пакета прикладних програм Microsoft Excel 2013 (trial version) та IBM SPSS 25.0 (trial version) для Windows. Для

кількісних змінних визначали медіану (Me) та міжквартильний діапазон (IQ; UQ). Вірогідність відмінностей кількісних ознак у двох незалежних групах визначали за допомогою U-тесту Манна—Уїтні. Якісні характеристики наведено в абсолютних та відносних величинах. Порівняння груп за якісними характеристиками проводили з використанням тесту χ^2 Пірсона. Порогова величина рівня вірогідності усіх розрахованих ознак 0,05 ($p = 0,05$).

Результати та обговорення

Медіана ІМТ у усіх групах дослідження відповідала нормальній або підвищеній масі тіла. Найменший показник був у контрольній групі (24,3 [21,9; 26,0] кг/м²), а найбільший — у основній групі (27,8 [26,6; 28,5] кг/м²; $p < 0,001$). Варте уваги, що хворі з ізолюваним перебігом НАЖХП мали дещо меншу медіану ІМТ (27,3 [24,2; 28,3] кг/м²), ніж пацієнти з НАЖХП та ГХ ($p = 0,031$).

У пацієнтів основної групи показники систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску були вищими (відповідно 150,0 [145,0; 158,0] та 90,0 [85,0; 90,0] мм рт.ст.), ніж у групі порівняння (125,0 [115,0; 130,0] і 80,0 [70,0; 80,0] мм рт.ст.; $p < 0,001$) та контрольній групі (120,0 [110,0; 120,0] і 80,0 [70,0; 80,0] мм рт.ст.; $p < 0,001$), тоді як медіана САТ у пацієнтів з НАЖХП хоча і була в межах клінічної норми, але статистично значущо перевищувала відповідний показник контрольної групи ($p = 0,012$). Медіана ДАТ у групах порівняння та контрольній була однаковою.

При аналізі показників біохімічного профілю крові (табл. 1) виявлено суттєве статистично значуще ($p < 0,001$) переважання медіани АЛТ і АСТ у групі коморбідного перебігу НАЖХП та ГХ порівняно з ізолюваним перебігом НАЖХП та контрольною групою. Значення ЛФ та ГГТП більше ніж удвічі статистично значущо ($p < 0,001$) перевищували аналогічні показники в контрольній групі та в 1,5 разу — показники в групі ізолюваного НАЖХП. Медіана індексу де Рітиса була статистично значущо ($p < 0,001$) найменшою у контрольній групі, тоді як в основній групі незначно переважала показник групи порівняння ($p = 0,167$). Суттєвих статистично значущих відмінностей за рівнем загального білка і альбуміну не виявлено.

При вивченні прозапальних та протизапальних маркерів (табл. 2) зафіксовано статистично значущо ($p < 0,001$) різницю між медіанами рівнями ІЛ-8 та ІЛ-10 у всіх групах дослідження. Найбільший вміст ІЛ-8 та ІЛ-10

Таблиця 1. Показники біохімічного профілю крові (Ме [LQ; UQ])

Показник	Контрольна група (n = 20)	Основна група (n = 49)	Група порівняння (n = 51)
Загальний білок, г/л	66,5 [62,8; 71,8]	63,0 [57,0; 69,0]	65,0 [59,0; 71,0]
Альбумін, г/л	41,5 [37,5; 44,5]	42,0 [37,5; 46,0]	39,0 [36,0; 43,0]
АЛТ, Од	25,5 [24,0; 30,8]	45,0 [43,0; 47,5]*	36,0 [34,0; 39,0]**
АСТ, Од	23,0 [19,3; 26,0]	53,0 [51,0; 56,0]*	41,0 [40,0; 45,0]**
АСТ/АЛТ	0,87 [0,76; 0,99]	1,16 [1,11; 1,24]*	1,14 [1,08; 1,21]*
ЛФ, Од/л	129,2 [116,9; 140,6]	285,7 [217,6; 321,1]*	215,5 [183,2; 246,7]**
ГГТП, Од/л	22,6 [16,1; 31,7]	96,2 [75,0; 108,9]*	65,5 [51,5; 76,8]**

Примітка. * Різниця щодо показників до контрольної групи статистично значуща ($p < 0,001$).

Різниця щодо показників до основної групи статистично значуща ($p < 0,001$).

Таблиця 2. Стан цитокінової ланки імунітету (Ме [LQ; UQ])

Показник	Контрольна група (n = 20)	Основна група (n = 49)	Група порівняння (n = 51)
ІЛ-8, пг/мл	7,4 [6,7; 8,9]	29,4 [25,6; 34,9]*	22,5 [19,1; 25,8]**
ІЛ-10, пг/мл	3,6 [2,8; 5,0]	20,3 [17,1; 24,4]*	12,1 [10,5; 13,7]**

Примітка. * Різниця щодо показників до контрольної групи статистично значуща ($p < 0,001$).

Різниця щодо показників до основної групи статистично значуща ($p < 0,001$).

Таблиця 3. Рівень цитокінів залежно від ступеня та стадії гіпертонічної хвороби у пацієнтів основної групи (Ме [LQ; UQ])

Показник	1-й ступінь (n = 14)	2-й ступінь (n = 35)	I стадія (n = 16)	II стадія (n = 33)
ІЛ-8, пг/мл	29,5 [25,9; 33,4]	29,3 [24,9; 36,0]	29,3 [26,5; 34,6]	29,6 [24,8; 36,1]
ІЛ-10, пг/мл	20,0 [18,2; 23,0]	20,4 [16,2; 25,2]	21,0 [18,7; 25,2]	18,6 [16,0; 24,4]

Примітка. Різниця між 1-м та 2-м ступенем та між I та II стадією за обома показниками статистично незначуща.

zareєстровано у пацієнтів основної групи, найменший — у контрольній групі.

Аналіз рівня цитокінів (табл. 3) у пацієнтів основної групи залежно від ступеня та стадії ГХ виявив відсутність статистично значущих відмінностей залежно від градації рівня артеріального тиску і впливу підвищеного артеріального тиску на органи-мішені.

При аналізі даних УЗД не виявлено статистично значущих відмінностей за КВР печінки у пацієнтів з НАЖХП та ГХ (147,5 [136,5; 159,5] мм) при порівнянні як з групою ізольованої НАЖХП (146,0 [138,0; 158,0] мм; $p = 0,072$), так і з контрольною групою (136,0 [131,0; 147,5] мм, $p = 0,093$), а також при порівнянні групи ізольованої НАЖХП з контрольною групою ($p = 0,638$).

У пацієнтів основної групи рівень ІЛ-8 обернено пропорційно корелював з концентрацією ІЛ-10

($\rho = -0,269$; $p = 0,061$) та прямо пропорційно — з вмістом АСТ ($\rho = 0,315$; $p = 0,027$), тоді як концентрація ІЛ-10 — обернено пропорційно з вмістом АСТ ($\rho = -0,404$; $p = 0,004$) (рис. 1). Рівень САТ прямо пропорційно корелював з активністю АЛТ і АСТ у пацієнтів основної групи (рис. 4): відповідно $\rho = 0,342$ ($p = 0,016$) та $\rho = 0,317$ ($p = 0,026$), а ДАТ — лише з вмістом ЛФ ($\rho = 0,349$; $p = 0,014$). (див. рис. 1). Прямо пропорційний зв'язок виявлено між КВР та рівнем ІЛ-8 ($\rho = 0,343$; $p = 0,023$) і АЛТ ($\rho = 0,297$; $p = 0,050$), обернено пропорційний — з індексом де Рітиса ($\rho = -0,479$; $p = 0,001$) (див. рис. 1).

В осіб з ізольованим перебігом НАЖХП рівень ІЛ-10 статистично значущо прямо пропорційно корелював з вмістом ЛФ ($\rho = 0,384$; $p = 0,005$), а ІЛ-8 — з ГГТП ($\rho = 0,262$; $p = 0,064$), САТ слабо корелював з рівнями АСТ ($\rho = 0,269$;

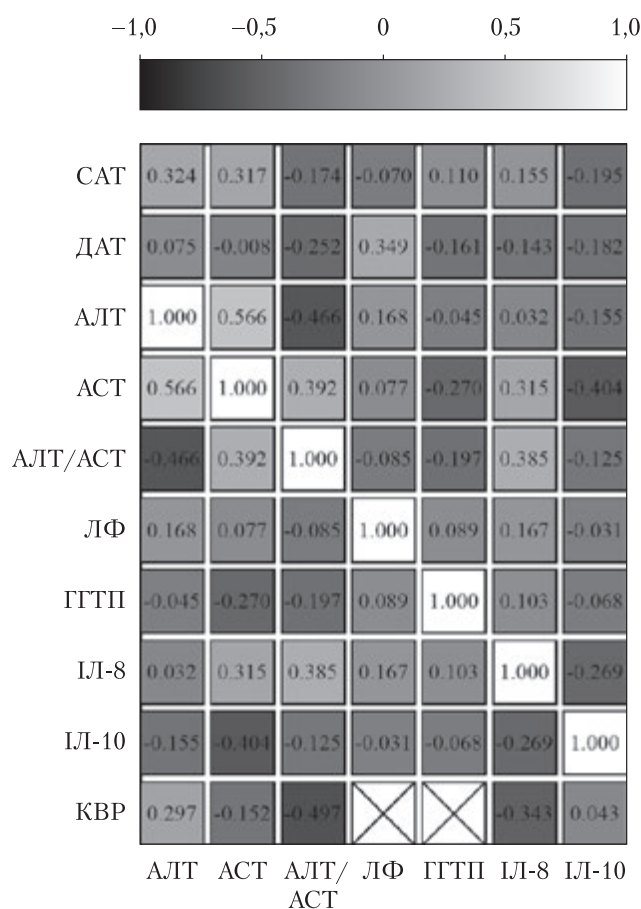


Рис. 1. Кореляційна матриця обміну цитокінів, показників артеріального тиску, біохімічної активності печінки та сонографічних даних розміру печінки у пацієнтів з коморбідним перебігом НАЖХП й ГХ (n = 49)

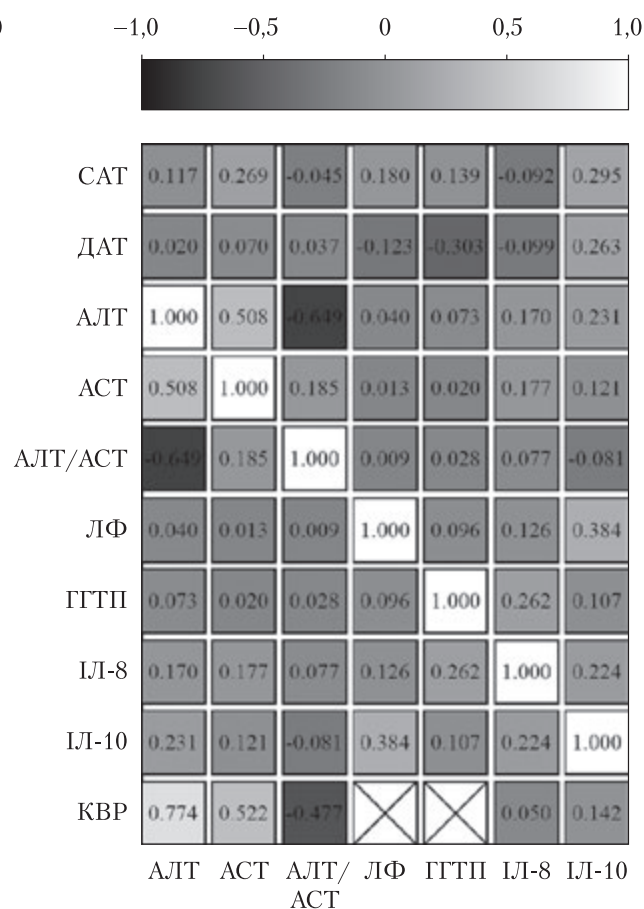


Рис. 2. Кореляційна матриця обміну цитокінів, показників артеріального тиску, біохімічної активності печінки та сонографічних даних розміру печінки у пацієнтів з ізольованим перебігом НАЖХП (n = 51)

$p = 0,057$) та IL-10 ($p = 0,295$; $p = 0,036$), а DAT — обернено пропорційно з концентрацією ГГТП ($p = -0,303$; $p = 0,030$) та прямо пропорційно — з вмістом IL-10 ($p = 0,263$; $p = 0,063$). Не виявлено кореляційних зв'язків КВР печінки з рівнем IL-8 та IL-10, але він статистично значущо прямо пропорційно корелював з активністю АЛТ ($p = 0,774$; $p < 0,001$) і АСТ ($p = 0,552$; $p < 0,001$) (рис. 2).

У патогенезі НАЖХП оксидативний стрес та прозапальні процеси розглядають як провідні механізми ураження гепатоцитів, що зумовлює актуальність вивчення прозапальних та проти-запальних маркерів у цієї категорії пацієнтів.

Оксидативний стрес є результатом надмірної продукції реактивних форм кисню внаслідок неможливості антиоксидантного захисту компенсувати їхнє накопичення. Установлено, що оксидативний стрес є провідним чинником розвитку та прогресування низки захворювань, зокрема серцево-судинної патології, цукрового діабету тощо.

Серед механізмів, які пов'язують НАЖХП і ССЗ, розглядають дисліпідемію, ендотеліальну дисфункцію, інсулінорезистентність тощо. Вони певною мірою є наслідком інтенсивного оксидативного стресу, активації прозапальних маркерів і адипокінів, тому гіпертензія є частим супутнім захворюванням у пацієнтів з НАЖХП. Так, у дослідженні J. Wu та співавт. [23] гіпертензію діагностовано у 43,4 % пацієнтів з НАЖХП порівняно з 25,0 % у контрольній групі ($p < 0,001$).

Отримані в нашому дослідженні результати узгоджуються з даними інших авторів [4, 9, 11]. Так, визначено, що при коморбідному поєднанні НАЖХП і ГХ та ізольованій НАЖХП медіана ІМТ статистично значущо переважала показники контрольної групи (відповідно 27,8 [26,6; 28,5] $\text{кг}/\text{м}^2$; $p < 0,001$; 27,3 [24,2; 28,3] $\text{кг}/\text{м}^2$; $p = 0,004$ та 24,3 [21,9; 26,0] $\text{кг}/\text{м}^2$). Рівень САТ і ДАТ був вищим при поєднанні НАЖХП і ГХ (відповідно 150,0 [145,0; 158,0] мм рт.ст.; $p < 0,001$ і 90,0 [85,0; 90,0] мм рт.ст.; $p < 0,001$) та ізольованій НАЖХП (125,0 [115,0; 130,0] мм рт.ст.;

$p = 0,012$ і $80,0$ [70,0; 80,0] мм рт.ст., $p = 0,918$) порівняно з контрольною групою ($120,0$ [110,0; 120,0] та $80,0$ [70,0; 80,0] мм рт.ст.). Схожі результати отримали N. Kakuogi та співавт. [11], які констатували статистично значуще ($p < 0,001$) переважання величини ІМТ у хворих з НАЖХП і ГХ порівняно з пацієнтами без НАЖХП (відповідно $(33,2 \pm 4,1)$ і $(27,0 \pm 3,5)$ кг/м²).

X. Guan та співавт. [9] виявили тісний статистично значущий ($p < 0,001$) взаємозв'язок між ІМТ і НАЖХП як для всіх пацієнтів (відношення шансів (ВШ) 1,171, 95,0 % довірчий інтервал (ДІ) 1,153–1,189), так і для жінок (ВШ 1,189; 95 % ДІ 1,157–1,222) і чоловіків (ВШ 1,162, 95,0 % ДІ 1,141–1,184) окремо. Рівень САТ також статистично значущо ($p < 0,001$) прямо пропорційно корелював з ІМТ у загальній, жіночій та чоловічій групах.

J. Chin та співавт. [4] у дослідженні з участю 108 хворих на цукровий діабет і НАЖХП виявили наявність статистично значущого ($p < 0,05$) зв'язку ІМТ, САТ і ДАТ з розвитком фіброзу на тлі НАЖХП та статистично значуще збільшення показників ІМТ, САТ і ДАТ у хворих як чоловічої (відповідно $(29,3 \pm 5,9)$ кг/м², $(124,3 \pm 9,8)$ та $(60,2 \pm 7,1)$ мм рт.ст. за наявності НАЖХП та $(21,9 \pm 3,1)$ кг/м² ($p < 0,001$), $(119,3 \pm 10,2)$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) і $(59,2 \pm 6,6)$ мм рт.ст. ($p = 0,29$) за відсутності НАЖХП), так і жіночої ($(26,3 \pm 5,9)$ кг/м², $(110,4 \pm 9,3)$ та $(59,8 \pm 6,0)$ мм рт.ст. за наявності НАЖХП і $(22,2 \pm 3,4)$ кг/м² ($p < 0,001$), $(109,3 \pm 9,6)$ мм рт.ст. ($p = 0,29$) і $(59,6 \pm 6,6)$ мм рт.ст. ($p = 0,83$) за відсутності НАЖХП) статі. Автори [4] також підтвердили й інші визначені нами особливості щодо активності АСТ і АЛТ на тлі НАЖХП та ГХ, зокрема суттєве статистично значущо ($p < 0,001$) вищий рівень АЛТ і АСТ у хворих з НАЖХП та ГХ (відповідно 45 [43,0; 47,5] та 53 [51,0; 56,0] Од/л) та осіб з ізольованим НАЖХП (36 [34,0; 39,0] і 41 [40,0; 45,0] Од/л) порівняно з контрольною групою (25,5 [24,0; 30,8] й 23 [19,3; 26,0] Од/л). За даними J. Chin та співавт., активність АЛТ і АСТ була більшою у хворих на тлі НАЖХП (відповідно $(39,1 \pm 23,6)$ і $(31,4 \pm 14,5)$ Од/л у чоловіків та $(19,7 \pm 13,3)$ і $(21,3 \pm 5,4)$ Од/л у жінок) порівняно з особами без НАЖХП

($(22,1 \pm 9,9)$ Од/л ($p < 0,001$) у загальній групі, $(27,0 \pm 8,3)$ Од/л ($p = 0,001$) у чоловіків, $(18,1 \pm 10,2)$ Од/л ($p = 0,20$) та $(22,0 \pm 5,1)$ Од/л ($p = 0,19$) у жінок).

Нами також доведено, що прогресування НАЖХП пов'язане з індукцією запалення, прозапальними та протизапальними маркерами якого є переважно цитокіни ІЛ-8 і ІЛ-10. Установлено статистично значущо ($p < 0,001$) вищий рівень ІЛ-8 та ІЛ-10 при НАЖХП у комбінації з ГХ (відповідно 29,4 [25,6; 34,9] і 20,3 [17,1; 24,4] пг/мл) та ізольованій НАЖХП (22,5 [19,1; 25,8] і 12,1 [10,5; 13,7] пг/мл) порівняно з контрольною групою (7,4 [6,7; 8,9] та 3,6 [2,8; 5,0] пг/мл). Схожі результати отримано в дослідженні V. Ajmeга та співавт. [1], які зафіксували вищий рівень ІЛ-8, пов'язаний зі значним фіброзом (порівняно з легким фіброзом або його відсутністю) на тлі НАЖХП (ВШ 1,81, 95,0 % ДІ 1,47–2,23; $p < 0,001$), та дослідженні R. Jatali та співавт. [10], які виявили при НАЖХП статистично значущий ($p < 0,05$) взаємозв'язок збільшення концентрації ІЛ-8 зі ступенем стеатозу ($\beta = 1,04$, 95,0 % ДІ 1,008–1,07), поширеним часточковим запаленням ($\beta = 1,07$, 95,0 % ДІ 1,003–1,15; $p < 0,05$) та розвитком НАЖХП ($\beta = 1,05$, 95,0 % ДІ 1,01–1,1; $p < 0,05$). Дані, отримані W. Maail та співавт. [20] вказують на нижчий рівень ІЛ-10 при НАЖХП порівняно з особами без цього захворювання (відповідно 0, та 1,45 пг/мл; $p < 0,001$).

Висновки

Перебіг НАЖХП асоціюється з розвитком цитокінового дисбалансу, про що свідчить статистично значуще збільшення вмісту прозапального цитокіну ІЛ-8 та протизапального ІЛ-10, що призводить до значного посилення запальних змін у печінці. Коморбідність НАЖХП та ГХ спричиняє статистично значуще підсилення зазначених девіацій.

Тригерним чинником підсилення цитокінодетермінованих імунних реакцій у пацієнтів з НАЖХП та супутньою ГХ є систематичне підвищення артеріального тиску на тлі метаболічних змін паренхіми печінки. Результати дослідження дають підставу розглядати ГХ як чинник несприятливого перебігу та прогресування НАЖХП.

Дотримання етичних вимог. Отримано схвалення Комісією з етики та біоетики Харківського національного медичного університету. Усі процедури та експерименти у дослідженні проведено з дотриманням етичних стандартів Гельсінської декларації 1975 року, її перегляду (2008), а також національного законодавства. Інформована згода отримана від усіх пацієнтів, залучених у дослідження. Конфлікту інтересів немає.

Збір, опрацювання матеріалу, написання статті проведено авторами спільно.

Список літератури

1. Ajmera V., Perito E.R., Bass N.M. et al. Novel plasma biomarkers associated with liver disease severity in adults with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology*. — 2017. — 65 (1). — P. 65–77. doi: 10.1002/hep.28776.
2. Auguet T., Bertran L., Binetti J. et al. Relationship between IL-8 circulating levels and TLR2 hepatic expression in women with morbid obesity and nonalcoholic steatohepatitis // *Int. J. Mol. Sci.* — 2020. — 21 (11). — P. 1–15. doi: 10.3390/ijms21114189.
3. Brouwers M.C.G.J., Simons N., Stehouwer C.D.A., Isaacs A. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for causality // *Diabetologia*. — 2020. — 63 (2). — P. 253–260. doi: 10.1007/s00125-019-05024-3.
4. Chin J., Mori T.A., Adams L.A. et al. Association between remnant lipoprotein cholesterol levels and non-alcoholic fatty liver disease in adolescents // *JHEP Reports*. — 2020. — 2 (6). — P. 100150. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100150.
5. Cobbina E., Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) — pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters // *Drug Metab. Rev.* [Internet]. — 2017. — 49 (2). — P. 197–211. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03602532.2017.1293683>.
6. Coelho J.M., Cansanção K., De Mello Perez R., Leite N.C., Padilha P., Ramalho A. et al. Association between serum and dietary antioxidant micronutrients and advanced liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: An observational study // *PeerJ* [Internet]. 2020. — 8. — e9838. Available from: <https://peerj.com/articles/9838>.
7. Day K., Seale L.A., Graham R.M., Cardoso B.R. Selenotranscriptome Network in Non-alcoholic Fatty Liver Disease // *Front Nutr* [Internet]. — 2021. — 17. — 8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.744825/full>.
8. Du Plessis J., Korf H., Van Pelt J. et al. Pro-inflammatory cytokines but not endotoxin-related parameters associate with disease severity in patients with NAFLD. Strnad P, ed // *PLoS One*. — 2016. — 11 (12). — e0166048. doi: 10.1371/journal.pone.0166048.
9. Guan X., Zhang Q., Xing J., Chen S., Wu S., Sun X. Systolic blood pressure mediates body mass index and non-alcoholic fatty liver disease: A population-based study // *Turkish J. Gastroenterol.* — 2021. — 32 (5). — P. 458–465. doi: 10.5152/tjg.2021.20641.
10. Jamali R., Razavizade M., Arj A., Aarabi M.H. Serum adipokines might predict liver histology findings in non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — 22 (21). — P. 5096–5103. doi: 10.3748/wjg.v22.i21.5096.
11. Kakouri N., Konstantinidis D., Siafi E. et al. Ambulatory blood pressure variability measures in hypertensive patients according to non-alcoholic fatty liver disease state // *Eur. Heart J.* — 2021. — 42 (suppl. 1). doi: 10.1093/eurheartj/ehab724.2616.
12. Marchesini G., Day C.P., Dufour J.F. et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* — 2016. — 64 (6). — P. 1388–1402. doi: 10.1016/j.jhepr.2015.11.004.
13. Miyata M., Matsushita K., Shindo R., Shimokawa Y., Sugiura Y., Yamashita M. Selenoneine ameliorates hepatocellular injury and hepatic steatosis in a mouse model of NAFLD // *Nutrients* [Internet]. 2020. — 12 (6). — P. 1898. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/6/1898>.
14. Mousavi S.N., Faghihi A., Motaghinejad M., Shiasi M., Imanparast F., Amiri H.L., Shidfar F. Zinc and Selenium Co-supplementation Reduces Some Lipid Peroxidation and Angiogenesis Markers in a Rat Model of NAFLD-Fed High Fat Diet // *Biol Trace Elem. Res.* — 2018. — 181 (2). — P. 288–295. doi: 10.1007/s12011-017-1059-2. Epub 2017 Jun 2. PMID: 28577233.
15. Pierantonelli I., Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression from NAFLD to NASH // *Transplantation* [Internet]. — 2019. — 103 (1). — E1–13. Available from: <https://journals.lww.com/00007890-201901000-00017>.
16. Polyzos S.A., Kountouras J., Goulas A., Duntas L. Selenium and selenoprotein P in nonalcoholic fatty liver disease. Hormones [Internet]. 2020. — 19 (1). — P. 61–72. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s42000-019-00127-3>.
17. Powell E.E., Wong V.W.S., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease // *Lancet*. [Internet]. — 2021. — 397 (10290). — P. 2212–2224. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620325113>.
18. Reja M., Makar M., Visaria A., Marino D., Rustgi V. Increased serum selenium levels are associated with reduced risk of advanced liver fibrosis and all-cause mortality in NAFLD patients: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III // *Ann. Hepatol.* — 2020. — 19 (6). — P. 635–640. doi: 10.1016/j.aohp.2020.07.006. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32745632.
19. Schuster S., Cabrera D., Arrese M., Feldstein A.E. Triggering and resolution of inflammation in NASH // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* [Internet]. — 2018 Jun 8. — 15 (6). — P. 349–64. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41575-018-0009-6>.
20. Wanda M., Gontar A., Siregar I. Association between interleukin 10 serum level and non-alcoholic fatty liver disease // *IOSR J Nurs Heal Sci.* — 2019. — 8 (1). — P. 22–27.
21. Wang X., Seo Y.A., Park S.K. Serum selenium and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011–2016. *Environ Res.* — 2021 Jun; 197. — 111190. doi: 10.1016/j.envres.2021.111190. Epub 2021 Apr 16. PMID: 33872646. — PMID: PMC8187321.
22. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.* — 2018. — 39 (33). — P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
23. Wu J., Zeng C., Yang Z., Li X., Lei G., Xie D., Wang Y., Wei J., Yang T. Association Between Dietary Selenium Intake and the Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Cross-Sectional Study. *J Am Coll Nutr.* — 2020. — 39 (2). — P. 103–111. doi: 10.1080/07315724.2019.1613271. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31157605.

I. I. Tverezovska, N. M. Zhelezniakova

Kharkiv National Medical University

Cytokine-dependent mechanisms of the immune response implementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension

The relevance of studying clinical and laboratory manifestations and liver inflammatory activity in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and arterial hypertension (HTN) is high, as it determines the aspects of preliminary diagnosis in patients from risk groups and allows to adjust of the diagnostic and therapeutic tactics of managing these patients.

Objective — to study the ways of cytokine-determined immune reactions implementation in patients with NAFLD and concomitant HTN.

Materials and methods. The study involved 120 patients with NAFLD, from them 49 patients (67.3 % women and 32.7 % men) had concomitant HTN (the main group); 51 patients (58.5 % women and 41.2 % men) had isolated NAFLD (comparison group). The control group consisted of 20 relatively healthy subjects (55.0 % women and 45.0 % men). Body mass index (BMI) was calculated, and several biochemical indices were evaluated. The standard kinetic method was used to define levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST). The enzymatic colorimetric method was used to measure γ -glutamylpeptidase levels, and levels of alkaline phosphatase, total protein and albumin were measured with colorimetric method. The de Ritis index was calculated. The interleukins 8 and 10 levels were determined using the immunofluorescence method with ElabScience (USA) reagents. Ultrasound examination of the liver was performed according to the standard method on an empty stomach using the device Samsung (Medison) SonoAce X8 (South Korea). To compare the data in the study groups, the liver oblique-vertical dimension (CVD) was used.

Results. The BMI increase was determined in both groups: with NAFLD and concomitant HTN and with isolated course (respectively 27.8 [26.6; 28.5] and 27.3 [24.2; 28.3] kg/m²) compared to the control group (24.3 [21.9; 26.0] kg/m², $p < 0.001$ and $p = 0.004$). The presence of concomitant HTN in patients with NAFLD was associated with the significant ($p < 0.001$) deviations in the functional liver state, which was manifested by the prevalence of ALT levels (45 [43.0; 47.5] U/L), AST levels (53 [51.0; 56.0] U/L), alkaline phosphatase levels (285.7 [217.6; 321.1] U/L) and gamma-glutamine transpeptidase levels (96.2 [75.0; 108.9] U/L) in comparison with the isolated NAFLD levels (respectively 36 [34.0; 39.0] U/L, 41 [40.0; 45.0] U/L, 215.5 [183.2; 246.7] U/L and 65.5 [51.5; 76.8] U/L) and control group levels (respectively 25.5 [24.0; 30.8] U/L, 23 [19.3; 26.0] U/L, 129.2 [116.9; 140.6] U/L and 22.6 [16.1; 31.7] U/L). A significantly ($p < 0.001$) higher de Ritis index was determined in the main (1.16 [1.11; 1.24]) and comparison groups (1.14 [1.08; 1.21]) as compared to the control group (0.87 [0.76; 0.99]). Such changes in the liver functional activity correlated with the changes in cytokine-determined immune reactions, which were manifested by a significant ($p < 0.001$) predominance of interleukin-8 and interleukin-10 levels in patients with NAFLD and HTN (respectively, 29.4 [25.6; 34.9] and 20.3 [17.1; 24.4] pg/mL) and isolated NAFLD (22.5 [19.1; 25.8] and 12.1 [10.5; 13.7] pg/mL) compared to the control group (7.4 [6.7; 8.9] and 3.6 [2.8; 5.0] pg/mL).

Conclusions. The course of NAFLD is associated with the development of cytokine imbalance. A systematic increase in blood pressure can lead to an increase of cytokine-mediated immune reactions activity in patients with NAFLD and concomitant HTN.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, hypertension, clinical and laboratory manifestations, inflammatory activity of the liver, IL-8, IL-10.

Контактна інформація

Тверезовська Ірина Іванівна, магістр педагогіки, аспірант кафедри внутрішньої медицини №1

E-mail: irenadler21@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 28 жовтня 2022 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Тверезовська І. І., Железнякова Н. М. Цитокинозалежні механізми реалізації імунної відповіді у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою // Сучасна гастроентерологія. — 2022. — № 5—6. — С. 24—31. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-24>.

Tverezovska I. I., Zhelezniakova N. M. Cytokine-dependent mechanisms of the immune response implementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension [in Ukrainian]. Modern Gastroenterology (Ukraine). 2022;5-6:24-31. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-24>.



Г. Д. Фадєєнко, Я. В. Нікіфорова, А. М. Черняк

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

Клінічний випадок порушень функцій печінки та можливості їхньої корекції після COVID-19 на основі зарубіжних і вітчизняних рекомендацій

Лікар повинен мати гарну пам'ять. Він повинен пам'ятати всі лікарські засоби, які прописував хворим, і яку дію вони мали на кожного хворого залежно від особливостей його самого та хвороби.
Це становить у медицині початок, середину та кінець.

Гіппократ

Через складну епідеміологічну ситуацію, що склалася внаслідок інфекції COVID-19, у лікарів різних спеціальностей виникла низка запитань щодо тактики лікування хворих. Сучасні дані свідчать, що SARS-CoV-2 має здатність уражувати всі органи та системи організму, зокрема шлунково-кишковий тракт. Одним з органів-мішеней при інфекції COVID-19 є печінка. Наведено сучасні зарубіжні та вітчизняні рекомендації щодо курації пацієнтів з ураженнями печінки. Описано клінічний випадок порушень функцій печінки та можливості їхньої корекції після COVID-19. Висвітлено основні патогенетичні механізми змін печінкових проб (імунна активація та запалення, спричинене цитокінами з ініціацією цитокінового шторму, коагулопатії та поліорганної недостатності, цитотоксичність унаслідок реплікації вірусу в холангіоцитах і гепатоцитах за участю рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту-2 і серинової протеази-2, тяжка гіпоксія, спричинена ураженням ендотелію судин, медикаментозні пошкодження печінки, зумовлені гепатотоксичністю та імуноопосередкованим пошкодженням, реактивація раніше існуючих захворювань печінки (гепатит, неалкогольна жирова хвороба печінки, а також прогресування і декомпенсація цирозу печінки).

Вітчизняний алгоритм менеджменту пацієнтів із захворюваннями печінки, госпіталізованих з підтвердженою інфекцією COVID-19, передбачає контроль печінкових проб 1 раз на 2—3 міс, ступеня фіброзу 1 раз на рік, корекцію харчування та способу життя, мінімізацію медикаментозної терапії, призначення препаратів (гепатопротекторів) і корекцію процесів мікроциркуляції та функцій інших органів/систем.

У наведеному клінічному випадку продемонстровано значущість своєчасного лікування порушень функціонального стану печінки та необхідність динамічного моніторингу стану пацієнтів, які перехворіли на COVID-19.

Ключові слова: інфекція COVID-19, ураження печінки, сучасні методи лікування.

Через складну епідеміологічну ситуацію, що склалася внаслідок інфекції COVID-19, у лікарів різних спеціальностей виникла низка запитань щодо тактики лікування хворих. Сучасні дані свідчать, що SARS-CoV-2 має здатність уражувати всі органи та системи

організму, зокрема шлунково-кишковий тракт (ШКТ). Одним з органів-мішеней при інфекції COVID-19 є печінка.

За даними консенсусу Американської асоціації з вивчення хвороб печінки (American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)) 2020 р., зміни печінкових тестів при COVID-19 є такими: частота підвищення біохімічних показників

печінки в сироватці крові у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 становить 14–53 %, предикторами пікового підвищення печінкових проб (перевищення більше ніж у 5 разів верхньої межі норми) є похилий вік, чоловіча стать, індекс маси тіла, цукровий діабет (ЦД), прийом лікарських засобів (лопінавір/ритонавір, гідроксихлорохін, ремдесивір, тоцилізумаб) та високі показники маркерів запалення (інтерлейкіну (ІЛ)-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-17, інтерферону- γ , феритину), рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ) при COVID зазвичай удвічі перевищує верхню межу норми, нормальний або помірно підвищений вміст загального білірубину на початку захворювання. Ураження печінки трапляється частіше у тяжких випадках COVID-19, ніж у легких випадках, хоча описано поодинокі випадки тяжкого гострого гепатиту. У легких випадках COVID-19 ураження печінки зазвичай є тимчасовим і не потребує специфічного лікування [7].

Такі показники, як рівень АЛТ, АСТ і загального білірубину, визнано незалежними предикторами тяжкості захворювання і внутрішньолікарняної летальності [9]. Результати дослідження за участю 417 інфікованих SARS-CoV-2 пацієнтів продемонстрували у більше ніж 76 % ($n = 318$) пацієнтів підвищення не лише рівня АЛТ і АСТ, а і γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) у 50 % випадків, у 10 % — незначне збільшення вмісту білірубину [5].

Однак зазвичай складно відрізнити, чи пов'язане збільшення печінкових проб із інфекцією SARS-CoV-2 або з його ускладненнями, зокрема міозитом (при АСТ > АЛТ), синдромом

вивільнення цитокінів, ішемією/гіпотензією або медикаментозним ураженням печінки. Підхід до курації пацієнта з COVID-19 та підвищеним біохімічним показником печінки наведено на рис. 1.

Робоча група Всесвітньої організації гастроентерологів (World Gastroenterology Organisation (WGO)) також випустила рекомендації щодо курації пацієнтів з COVID-19 та хворобами печінки [8]. У них визначено патогенетичні механізми змін печінкових проб: імунна активація та запалення, спричинене цитокінами з ініціацією цитокінового шторму, коагулопатії і поліорганної недостатності, цитотоксичність унаслідок реплікації вірусу в холангіоцитах і гепатоцитах за участю рецепторів ангіотензинперетворювального ферменту-2 (АПФ-2) і серинової протеази-2, тяжка гіпоксія, спричинена ураженням ендотелію судин, медикаментозні пошкодження печінки через пряму гепатотоксичність та імуніопосередковане пошкодження, реактивація раніше існуючих захворювань печінки (гепатит, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), а також прогресування і декомпенсація цирозу печінки (ЦП)) [3].

За результатами проведених досліджень встановлено, що існують два типи порушення функції печінки при інфікуванні вірусом SARS-CoV-2 — гепатоцелюлярний та холестатичний, у деяких пацієнтів виявлена їхня комбінація [1, 2]. Залежно від типу ураження функціонування печінки клінічна картина та перебіг захворювання відрізняються. Так, при змішаному та гепатоцелюлярному типах порушення функції печінки виявлено вищий ризик прогресивного підвищення тяжкості перебігу COVID-19 з розвитком тяжкої пневмонії, тоді як пацієнти

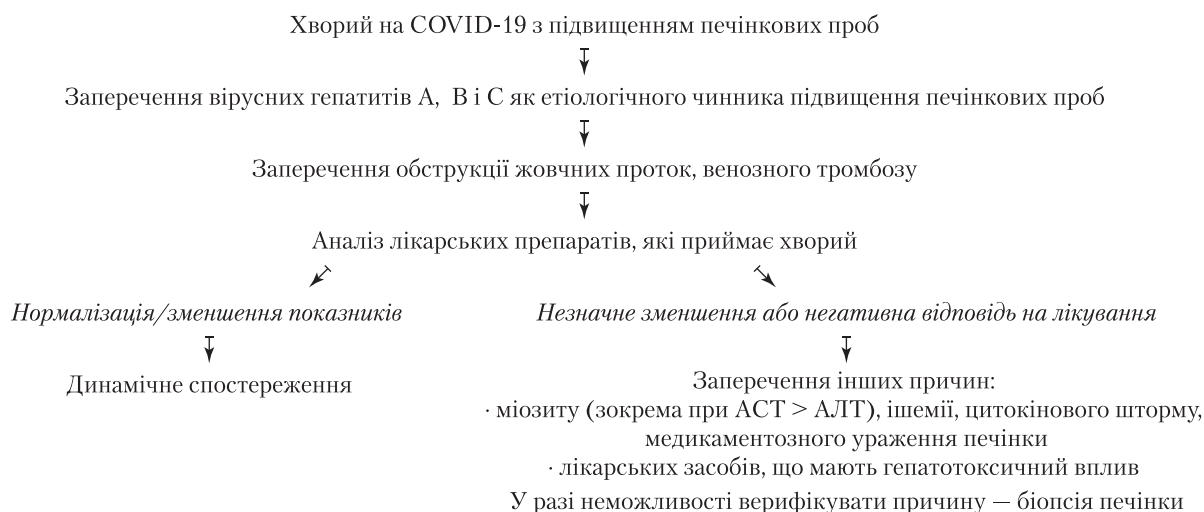


Рис. 1. Схематичний підхід до курації пацієнта з COVID-19 та підвищеними біохімічними показниками печінки в сироватці крові (адаптовано з Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement, 2020 [7])

з холестатичним типом мали менш тяжкий перебіг. Таким чином, відхилення в печінкових тестах можна використовувати як предиктор тяжкості COVID-19 [1]. Хворих з ЦП, аутоімунним гепатитом і пацієнтів після трансплантації, які отримують імуносупресивні препарати, слід розглядати як групи підвищеного ризику тяжкої форми COVID-19. У них слід віддавати перевагу дообстеженню для отримання додаткових даних.

У жодному з досліджень фатальну печінкову недостатність в інфікованих пацієнтів не зафіксовано, навіть при критичних станах і летальному наслідку захворювань [6].

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (European Association For The Study Of The Liver (EASL)) щодо менеджменту пацієнтів з НАЖХП і COVID-19, слід інформувати хворих про можливі несприятливі метаболічні та печінкові наслідки соціальної ізоляції, пов'язані з переважно малорухливим способом життя та підвищеним споживанням оброблених продуктів харчування. Запобігти прогресуванню захворювання печінки можна за допомогою модифікації способу життя з дотриманням рекомендацій щодо харчування, зменшення маси тіла і компенсації ЦД. Це також може бути профілактикою розвитку тяжкого перебігу захворювання при інфікуванні SARS-CoV-2 у майбутньому. Рекомендовано розглянути можливість ранньої госпіталізації всіх пацієнтів з НАЖХП, інфікованих COVID-19 [4].

За даними, отриманими Н. В. Харченко щодо частоти ускладнень у пацієнтів із захворюваннями печінки при інфікуванні SARS-CoV-2 та постковідному синдромі, підвищення рівня АЛТ і АСТ при госпіталізації зареєстровано у 71,2 % пацієнтів ($n = 262$), зокрема у 2 і 3 рази — у 82,1 % ($n = 215$) та 17,9 % ($n = 47$) відповідно. При цьому частота збільшення вмісту білірубину була менш критичною та сягала 23 % ($n = 86$), а зміни печінкових ферментів — наявні у 96 % випадків. Вітчизняні дані щодо перебігу постковідного синдрому є менш достовірними, оскільки вибірка пацієнтів була незначною (114 осіб). Токсичний гепатит мінімального ступеня активності зафіксували у 26 пацієнтів, помірного ступеня — у 8.

Вітчизняний алгоритм менеджменту пацієнтів із захворюваннями печінки, госпіталізованих з підтвердженою інфекцією COVID-19, передбачає контроль печінкових проб 1 раз на 2–3 міс, ступеня фіброзу 1 раз на рік, корекцію харчування та способу життя, мінімізацію медикаментозної терапії, призначення препаратів (гепатопротекторів) і корекцію процесів мікроциркуляції та функцій інших органів/систем [1, 2].

З огляду на високу поширеність інфекції COVID-19 наводимо клінічний випадок порушень функцій печінки та можливості їхньої корекції після COVID-19 на основі всесвітніх та вітчизняних рекомендацій. Пацієнт дав інформовану згоду на публікацію його фото до і після лікування та результатів лабораторно-інструментального обстеження.

18.06.2021 р. до відділення гастроентерології та терапії Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України госпіталізовано пацієнта І., 1973 року народження, зі скаргами на відчуття тяжкості в правому підребер'ї, сухість, гіркоту у роті, печію, здуття та бурчання в животі, неприємні відчуття в епігастрії (більше ввечері), загальну слабкість, жовтушність шкіряних покривів, білий кал, потемніння сечі.

З анамнезу хвороби відомо, що вважає себе хворим із 07.03.2021 р., коли захворів на COVID-19. Перебував на стаціонарному лікуванні в Харківській обласній клінічній інфекційній лікарні з 10.03.2021 р. до 05.05.2021 р. з діагнозом: COVID-19 (вірус ідентифіковано методом полімеразної ланцюгової реакції 30.03.2021 р., виявлено РНК SARS-CoV-2) тяжкого ступеня. Позагоспітальна двобічна пневмонія (справа субтотальна, зліва нижньочасткова), IV клінічна група, дихальна недостатність III ст., тяжкого ступеня тяжкості. Ускладнення: тяжкий гострий респіраторний дистрес-синдром, гостра дихальна недостатність III ст., сепсис (з мокроти 27.04.2021 р. виділено *KLEBSIELLA pneumoniae*, із сечі 22.03.2021 р. — *Enterococcus faecalis*). Супутній діагноз: Екstrasистолічна аритмія. У подальшому лікувався у Мереф'янській центральній районній лікарні з діагнозом COVID-19 (вірус ідентифіковано, позагоспітальна пневмонія в стадії фіброзування — продовжує хворіти). Проводили курси антибактеріальної терапії («Тігацил» — 7 днів, меропенем — 7 днів, цефтріаксон — 10 днів, «Лінелід», «Макропен» — 7 днів) та нестероїдну протизапальну терапію.

Протягом останніх 7 днів з'явилися гіркота та сухість у роті, печія, жовтушне забарвлення шкіряних покривів. Обстежений на маркери вірусних гепатитів А, В і С — результати негативні. Рекомендовано продовження лікування в умовах гастроентерологічного відділення. З приводу цього звернувся до поліклініки Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України. Хроматографічний імуноферментний тест до антигену COVID-19 (експрес-тест) 16.06.2021 р. — результат негативний. 18.06.2021 р. госпіталізований до відділення

гастроентерології та терапії для дообстеження, уточнення діагнозу і вибору адекватної терапії.

З анамнезу життя відомо, що має простудні, гострі респіраторні захворювання (2021 р. — COVID-19), артеріальну гіпертензію останніх 2 роки — приймає «Небівал» у дозі 5 мг (1/2 таблетки на добу вранці), спостерігається у кардіолога за місцем проживання. Хворобу Боткіна, вірусні гепатити А, В, С і D, вірус імунodefіциту людини/синдром набутого імунodefіциту заперечує. Операції: у дитинстві — апендектомія, варикоцеле, ушивання грижі передньої лінії живота (2017), закрита черепно-мозкова травма (1995). Переливання крові, препаратів крові заперечує. Шкідливі звички заперечує.

Комп'ютерна томографія органів грудної порожнини, проведена у Національному інституті терапії імені Л.Т. Малої НАМН України 12.05.2021р. (№ 23895): двобічна полісегментарна пневмонія, тромбоемболія легеневої артерії субсегментарних гілок, легенева гіпертензія).

Об'єктивний огляд: загальний стан середньої тяжкості. Сатурація — 98 %. Температура тіла — 36,6 °С. Нормостенік. Зріст — 173 см, маса тіла — 80 кг. Індекс маси тіла — 26,73 кг/м². Шкіряні покрови жовто-зеленого кольору, склери ектеричні (рис. 2А). У легенях жорстке дихання. Частота дихальних рухів — 14 на хвилину. Тони серця приглушені, діяльність ритмічна, систолічний шум на верхівці, акцент II тону на аорті. Межі відносної серцевої тупості не розширені. Артеріальний тиск — 110/70 мм рт.ст. Частота серцевих скорочень — 68 на хвилину. Язик рожевий, шершавий, густо обкладений сіро-жовтим нальотом. Живіт

дещо піддутий, чутливий у правому підребер'ї, зоні Шоффара, точці Кера. Печінка на 2,0–2,5 см виступає з правого підребер'я, за Курловим — 15 × 13 × 9 см. Селезінка не пальпується. Сигмоподібна кишка пальпується у вигляді безболісного тяжа діаметром 2,5 см. Симптом Пастернацького — негативний. Діурез 1,6 л/добу, сечовипускання безболісне, сеча темного кольору. Випорожнення 1 раз на добу світлого кольору, слабо оформлені. Периферичних набряків немає.

Дані додаткового обстеження пацієнта наведено у таблиці.

Пацієнт обстежений на маркери вірусних гепатитів А, В і С, автоімунних гепатитів — результати негативні.

У клінічному аналізі сечі варті уваги наявність жовчних пігментів і темно-жовтушне забарвлення сечі, у копрограмі — світло-жовтий колір калу. Інші показники — без патології.

За даними електрокардіографії виявлено синусову брадикардію, частота серцевих скорочень — 53 на хвилину, поодинокі шлуночкову екстрасистолію, міжпередсердну блокаду I ступеня, зміни міокарда лівого передсердя, помірну гіпертрофію міокарда лівого шлуночка з дифузними змінами.

За даними комп'ютерної томографії органів грудної порожнини 23.06.2021 р. (контраст — «Томогексол 350») порівняно з даними від 12.05.2021 р. — позитивна динаміка: зменшення кількості фокусів ущільнення легеневої тканини, їх розмірів і щільності. Головні та часткові бронхи прохідні. Медіастенальні лімфатичні вузли не збільшені. Комп'ютерно-томографічні



Рис. 2. Фото пацієнта до (А — ектеричність склер та шкіряних покривів, розеоло-петехіальний висип на шкірі обличчя) та після лікування (Б)

Таблиця. Результати лабораторних методів обстеження

Показник	Референтні значення (чоловіки)	До лікування 22.06.2021	Після лікування 02.07.2021	Після лікування 02.08.2021
Клінічний аналіз крові				
Гемоглобін, г/л	130–160	132	134	142
Еритроцити, 10^{12} /л	4,00–5,00	4,62	4,64	4,68
Лейкоцити, 10^9 /л	4,0–9,0	9,1	8,6	7,8
Гранулоцити, %*	47,0–72,0	51,2	55,4	55,2
Лімфоцити, %	19,0–37,0	42,4	35,6	36,8
Моноцити, %	3,0–11,0	6,4	9,0	8,0
Тромбоцити, 10^9 /л	180,0–320,0	241	245	280
ШОЕ, мм/год	2–10	3	2	2
Функціональні проби печінки				
АСТ, ОД/л	< 35	1001	230	42
АЛТ, ОД/л	< 45	417	84	34
Тимолова проба, од.	0–4	3,5	4,0	3,8
Загальний білірубін, мкмоль/л	2,0–21,0	223,5	89,0	28,0
Прямий білірубін, мкмоль/л	0–4,0	155,1	27,0	6,0
Непрямий білірубін, мкмоль/л	2,0–17,0	68,4	62,0	22,0
Лужна фосфатаза, нмоль/(с·л)	900–2290	2470	2200	1890
Ліпідний спектр крові				
Загальний холестерин, ммоль/л	< 5,2	3,78	4,2	4,0
Тригліцериди, ммоль/л	< 1,7	4,08	2,28	1,86
Холестерин ЛПДНГ, ммоль/л	0,25–0,72	1,84	1,62	0,98
Холестерин ЛПВГ, ммоль/л	0,9–1,42	0,63	0,98	1,16
Холестерин ЛПНГ, ммоль/л	< 3,1	1,31	1,30	1,38
КА	< 3,0	5,0	3,29	1,7
Протеїнограма				
Загальний білок, г/л	65–85	67	72	76
Альбумін, %	56,6–66,8	60,5	62,2	66,2
Глобуліни, %: α_1	3,0–5,6	4,2	4,0	5,2
α_2	6,9–10,5	8,8	8,2	7,0
β	7,3–12,5	7,6	7,8	7,7
γ	12,8–19,0	18,9	17,8	13,9
А/Г	1,2–2,0	1,53	1,65	1,96
С-реактивний білок, г/л	< 6	6	< 6	< 6
Феритин, г/л	20–250	252	180,2	97,1
Глюкоза у крові, ммоль/л	4,2–6,4	4,09	5,2	4,8
Кальцій у крові, ммоль/л	2,20–2,54	2,34	2,42	2,40
D-димер, мг/л	< 0,50	0,20	0,24	0,20
Коагулограма				
Протромбіновий час, с	10–14	12,5	12,0	10,4
Активність протромбіну за Квіком, %	70–130	99	100	101
MNV	0,8–1,1	1,02	1,20	1,24
Фібриноген, г/л	2–4	1,93	2,4	2,6
RW	Негативна	Негативна	–	–
Сечовина, ммоль/л	1,7–8,3	7,6	5,2	4,8
Креатинін, мкмоль/л	55–115	74	78	66
Вітамін D ₃ (25-гідрокси-ОН)	> 50	33,2	49,9	52,8

Примітка. * паличкоядерні — 1%; сегментоядерні — 52%; еозинофіли — 3%; базофіли — 1%; лімфоцити — 32%; моноцити — 11%. ЛПДНГ — ліпопротеїни дуже низької густини; ЛПНГ — ліпопротеїни низької густини; ЛПВГ — ліпопротеїни високої густини; КА — коефіцієнт атерогенності; А/Г — альбумін-глобуліновий коефіцієнт; MNV — міжнародне нормалізоване відношення.

ознаки тромбоемболії сегментарних, субсегментарних гілок правої та лівої легеневої артерій, ознаки легеневої гіпертензії. Ознаки залишкових явищ двобічної полісегментарної пневмонії з ознаками фіброзування.

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) 22.06.2021 р.: печінка: права частка — 12,0 см, ліва — 7,1 см, хвостата — 1,7 см, ехогенність паренхіми підвищена, структура однорідна, судинний малюнок не змінений. Швидкість лінійного кровообігу — 18 см/с. Ознак портальної гіпертензії немає. Нижня порожниста вена — 1,8 см, центральна печінкова вена — 0,5 см. Патологічних новоутворень не виявлено. Розмір жовчного міхура зменшений, стінки ущільнені, ширина жовчного міхура 5,3 мм. Ширина холедоха 3 мм, нерозширений. Внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені, їхні стінки не ущільнені. На стінках поліпи розміром 3, 4 та 3 мм. Підшлункова залоза звичайних розмірів ($2,1 \times 1,7 \times 2,6$ см), структура однорідна, ехогенність тканини середня. Вірсунгова протока не розширена. Діаметр селезінкової вени — 0,8 см. Селезінка не збільшена: $10,3 \times 3,5$ см. Нирки звичайної форми та розміру (11×5 см), синуси нерозширені. Товщина паренхіми нирок — 1,7 см. Висновок: ехо-ознаки хронічного холециститу, поліпи жовчного міхура.

УЗД серця та судин 18.06.2021 р.: тиск на легеневої артерії — 30 мм рт. ст. Проплапс мітрального клапана I ступеня з мінімальною регургітацією. Додаткова хорда лівого шлуночка (ЛШ). Камери серця не розширені. Гіпертрофія міокарда ЛШ (ознаки гіпертрофічної кардіоміопатії без обструкції вихідного тракту ЛШ). Зон дисінергії не виявлено. Скоротлива функція міокарда задовільна (72 %). Перикард без особливостей.

На підставі скарг, анамнезу хвороби та життя, даних лабораторно-інструментального дообстеження пацієнту встановлено клінічний діагноз: Хронічний гепатит змішаної етіології (токсичний (медикаментозний) + вірусної (COVID-19 (ідентифіковано методом полімеразної ланцюгової реакції 30.03.2021р.)) з високою цитолітичною активністю, холестазом, гепатомегалія (стеатоз за шкалою NAS S-1, фіброз за шкалою METAVIR F-1). Хронічний нетакалькульозний холецистит, стадія нестійкої ремісії, поліпи жовчного міхура. НПЗП-гастропатія. Дисбіоз кишечника. Стан після перенесеної інфекції COVID-19 з ураженням легень. Тромбоемболія дрібних гілок легеневої артерії. Артеріальна гіпертензія I стадії 2-го ступеня (гіпертрофія лівого шлуночка). Ризик 4 (дуже високий). Серцева недостатність I ст. зі збереженою фракцією викиду ЛШ (72 %). Екстрасистолічна

аритмія. Дисліпідемія. Дисциркуляторна енцефалопатія II ступеня змішаного генезу.

Пацієнту проведено лікування: «Гептрал» 1000 мг + фізіологічний розчин внутрішньовенно (в/в), «Гепаризин» 20 мл + фізіологічний розчин в/в, «Реосорбілакт» в/в, «Нохшаверин» 4,0 мл + магнію сульфат 5,0 мл + 200,0 мл фізіологічний розчин в/в, «Гепамерц» — 20 мл + 200,0 мл фізіологічний розчин в/в, «Дуспаталін» — 200 мг двічі на добу, «Урсофальк» — 1000 мг/добу, «Ульсепан» 40 мг + фізіологічний розчин в/в, «Панкреазим 20000» — по 1 таблетці тричі на добу, «Небівал» — 2,5–1,25 мг/добу, «Медрол» — 12–8–4 мг/добу, «Ксарелто» — 20 мг/добу, «Сімбітер» — М-концентрат по 1 пакету на добу, «Декрістол D₃» — 4000 ОД/добу.

На тлі терапії зареєстровано значну позитивну динаміку: поліпшилося загальне самопочуття, зменшилася виразність загальної слабкості, диспепсичний та абдомінально-больовий симптоми не рецидивують, зникло жовтушне забарвлення шкіри і склер, спостерігається тенденція до стабілізації та нормалізації випорожнень, значно зменшилась інтенсивність цитолітичного і холестатичного синдромів (рис. 2Б).

Пацієнта виписано 02.07.2021 р. для продовження терапії в амбулаторних умовах з рекомендаціями:

- дотримання лікувально-дієтичного харчування з обмеженням солі до 5 г/добу, що виключає вживання продуктів, які підсилюють газоутворення, а також жирів, шоколаду, кави, часнику, цибулі, перцю, дуже гострої, гарячої та холодної їжі, газованих напоїв. Прийом їжі має бути дробовим (5–6 разів на добу), малими порціями. Дотримання питного режиму (30 мл/кг маси тіла на добу). Добовий калораж — 2400 ккал/добу. Схема раціонального харчування видана на руки;
- динамічне спостереження терапевта, гастроентеролога, кардіолога за місцем проживання;
- «Урсофальк» у дозі 1000 мг/добу (500 мг після обіду та 500 мг після вечері) + «Гептрал» у дозі 500 мг двічі на добу впродовж 3 міс. Проведення контрольного УЗД ОЧП;
- «Сімбітер» — М-концентрат по 1 пакету на добу після їди — до 8 тиж;
- «Креон 25 тис ОД» тричі на добу під час їди протягом 8 тиж, потім — 2 рази на добу протягом 2 тиж, далі — під час обіду, пізніше — за вимогою;
- «Пантопразол-Тева» в дозі 40 мг/добу за 30 хв до сніданку протягом 4 тиж;
- «Ксарелто» в дозі 20 мг/добу після їди протягом 14 днів, далі — 10 мг/добу протягом 4 тиж. Контроль D-димеру та коагулограми з подальшою корекцією терапії;



Рис. 3. Фото пацієнта на контрольному огляді 08.01.2022 р. (на момент огляду активних скарг не має, відзначено повну нормалізацію лабораторних показників)

- «Небілет» у дозі 2,5 мг (1/2 таблетки вранці) тривало під динамічним контролем артеріального тиску та частоти серцевих скорочень (не менше 55/хв);
- «Декрістол D₃» у дозі 2000 Од/добу протягом 4 тиж;
- контроль клініко-біохімічного спектра крові, аналізу сечі клінічного через 4 тиж.

За результатами контрольного обстеження після 4 тиж амбулаторного лікування відзначено подальшу позитивну динаміку показників печінкових проб, протеїнограми, феритину, вітаміну D₃.

За даними контрольного УЗД ОЧП зі стеатометрією та еластографією 03.08.2021 р.

zareєстровано суттєву позитивну динаміку. Печінка: права частка — 12,0 см, ліва — 7,1 см, хвостата — 1,7 см, ехогенність паренхіми нормальна, структура однорідна, судинний малюнок не змінений. Швидкість лінійного кровообігу — 18 см/с. Ознак портальної гіпертензії немає. Нижня порожниста вена — 1,8 см. Центральна печінкова вена — 0,5 см. Патологічних новоутворень не виявлено. Розмір жовчного міхура зменшений, стінки не ущільнені, завтовшки 3,3 мм. Холедох завдовжки 3 мм, нерозширений. Внутрішньопечінкові жовчні протоки не розширені, їхні стінки не ущільнені. На стінках поліпи розміром 3, 4 та 3 мм. Підшлункова залоза звичайних розмірів (2,1 × 1,7 × 2,6 см), структура однорідна, ехогенність тканини середня. Вірсунгова протока не розширена. Діаметр елезінкової вени — 0,8 см. Селезінка не збільшена: 10,3 × 3,5 см. Нирки звичайної форми та розміру (11 × 5 см), синуси нерозширені. Товщина паренхіми нирок — 1,7 см. Висновок: поліпи жовчного міхура.

Стеатоз за шкалою NAS S 0, фіброз за шкалою METAVIR F 0—1.

Пацієнту рекомендовано продовжити прийом «Урсофальку» в дозі 1000 мг/добу та «Гентралу» по 500 мг двічі на добу ще 4 тиж. При контрольному огляді 08.01.2022 — відзначається значна позитивна динаміка клініко — лабораторних показників (рис. 3).

Наведений клінічний випадок порушень функцій печінки після інфекції COVID-19 є прикладом уважного ставлення лікарів до вибору тактики лікування. Сподіваємося, що наведені можливості корекції порушень печінки на основі всесвітніх та вітчизняних рекомендацій стануть у пригоді лікарям при курації таких пацієнтів.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн, редагування — Г. Ф., Я. Н.;

курація пацієнта, динамічний збір даних, опрацювання матеріалу — Я. Н., А. Ч.;

написання статті — Я. Н.

Список літератури

1. Степанов Ю. М., Потабашнін В. А., Харченко Н. В. та ін. Проблеми гастроентерології під час пандемії COVID-19 (2021). <https://health-ua.com/article/63527-problemi-gastroenterolog-pdchas-pandem-covid19>.
2. Фадєєнко Г. Д., Нікіфорова Я. В. Тропізм COVID-19 до органів травлення. Особливості ураження та підходи до лікування // Сучасна гастроентерологія. — 2020. — № 4. — С. 65—72. doi: <https://doi.org/10.30978/MG-2020-4-65>.
3. Bertolini A., van de Peppel I. P., Bodewes F. A. J. A. et al. Abnormal liver function tests in patients with COVID-19: relevance and potential pathogenesis // Hepatology. — 2020. — Vol. 72 (5). — P. 1864—1872. doi: 10.1002/hep.31480.
4. Boettler T., Newsome P. N., Mondelli M. U. et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper // JHEP Reports. — 2020. doi: [org/10.1016/j.jhepr.2020.100113](https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113).
5. Cai Q., Huang D., Yu H. et al. COVID-19: Abnormal liver function tests // J. Hepatol. — 2020. — Vol. 73 (3). — P. 566—574. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006.
6. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. — 2020. — Vol. 395. — P. 507—513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

7. Fix O.K., Hameed N., Fontana R.J. et al. Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement // *Hepatology*. — 2020. — Vol. 72 (1). — P. 287—304. doi: 10.1002/hep.31281.
8. Hamid S., Alvares da Silva M.R., Burak K.W. et al. WGO Guidance for the Care of Patients With COVID-19 and Liver Disease // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2021. — Vol. 55 (1). — P. 1—11. doi: 10.1097/MCG.0000000000001459.
9. Zompo F.D., Siena M.D., Ianiro G. et al. Prevalence of liver injury and correlation with clinical outcomes in patients with COVID-19: systematic review with meta-analysis // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2020. — Vol. 24 (24). — P. 13072—13088.

G. D. Fadieienko, Y. V. Nikiforova, A. M. Chernyak

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

A clinical case of disorders of hepatic function and possibilities of their correction after COVID-19 based on foreign and domestic recommendations

Due to the complex epidemiological situation resulting from the infection of COVID-19, doctors of various specialties have a number of questions regarding the tactics of patients' management. Current data indicate that SARS-CoV-2 has the ability to affect all organs and systems of the body, including the gastrointestinal tract. Liver is one of the target organs, affected by COVID-19 infection. The authors consider the latest foreign and domestic recommendations for the treatment of patients with hepatic lesions. A clinical case of hepatic dysfunction and possibilities of its correction after COVID-19 have been outlined. The main pathogenetic mechanisms of changes in liver samples are highlighted, including immune activation and inflammation caused by cytokines with the initiation of cytokine storm, coagulopathy and multiple organ failure, cytotoxicity due to virus replication in cholangiocytes and hepatocytes with the participation of angiotensin-converting enzyme-2 and serine protease-2 receptors, severe hypoxia caused by vascular endothelium damage, drug-induced liver damage caused by hepatotoxicity and immune-mediated damage, reactivation of previously existing liver diseases (hepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, as well as progression and decompensation of liver cirrhosis). The domestic algorithm for the management of patients with liver diseases, hospitalized with confirmed COVID-19 infection, involves the control of liver samples once every 2—3 months, annual control of fibrosis degree, correction of diet and lifestyle, minimization of drug therapy, administration of drugs (hepatoprotectors) and correction of microcirculation processes and functions of other organs/systems.

The presented clinical case demonstrates the importance of timely treatment of liver functional disorders and the need for dynamic monitoring of the condition of patients who have contracted COVID-19.

Keywords: COVID-19 infection, liver damage, modern methods of treatment.

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 20 лютого 2022 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- /// Фадєєнко Г.Д., Нікіфорова Я.В., Черняк А.М. Клінічний випадок порушень функцій печінки та можливості їхньої корекції після COVID-19 на основі зарубіжних і вітчизняних рекомендацій // *Сучасна гастроентерологія*. — 2022. — № 5—6. — С. 32—39. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-32>.
- /// Fadieienko GD, Nikiforova YV, Chernyak AM. A clinical case of disorders of hepatic function and possibilities of their correction after COVID-19 based on foreign and domestic recommendations [in Ukrainian]. *Modern Gastroenterology (Ukraine)*. 2022;5-6:32-39. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-32>.

С. М. Ткач¹, А. Е. Дорофеев²¹ Український науково-практичний центр
ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних
органів і тканин МОЗ України, Київ² Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика, Київ

Ведення хворих із хронічним абдомінальним болем унаслідок розладів взаємодії кишечник — мозок. Огляд

Розлади кишково-мозкової взаємодії (РКМВ), до яких належать синдром подразненого кишечника (СПК), функціональна диспепсія (ФД) та центрально-опосередкований абдомінальний біль (ЦОАБ), мають місце у понад 40 % населення у світі. Більшість пацієнтів із РКМВ спочатку лікуються за допомогою терапевтичних засобів, спрямованих на вісцеральні подразники, такі як прийом їжі та випорожнення кишечника. Велика підгрупа пацієнтів із РКМВ продовжує відчувати хронічний абдомінальний біль, що негативно впливає на якість життя, пов'язану зі здоров'ям, і часто призводить до використання необґрунтованих методів діагностики та лікування, зокрема хірургічних втручань. Ведення пацієнтів з абдомінальним болем, що не відповідають на терапію першої лінії, спрямовану на вісцеральні стимули, є складним і передбачає вплив на низку когнітивних, афективних та поведінкових чинників (освіта, очікування щодо болю та інші психосоціальні модифікатори, зокрема перехрест розладів настрою і тривожних розладів). Ефективне лікування болю потребує встановлення довірчих відносин між пацієнтом і лікарем та уникнення прийому препаратів, якими пацієнти можуть зловживати, зокрема опіоїдів. Варіантами ведення хворих є як нефармакологічні методи, так і фармакологічна терапія. Представлено оновлений клінічний огляд, підготовлений експертами Американської гастроентерологічної асоціації, присвячений веденню пацієнтів з РКМВ, у яких біль не зменшується під впливом терапії першої лінії, спрямованої на вісцеральні подразники. Огляд має вигляд найкращих клінічних порад (рекомендацій), хоча не обговорює використання додаткових нетрадиційних чи альтернативних методів лікування, наприклад, застосування марихуани. У ньому не розглядається лікування синдромів черевної стінки або тазового болю.

Ключові слова: розлади кишково-мозкової взаємодії, хронічний абдомінальний біль, принципи лікування.

Розлади кишково-мозкової взаємодії (РКМВ), до яких належать синдром подразненого кишечника (СПК), функціональна диспепсія (ФД) та центрально-опосередкований абдомінальний біль (ЦОАБ), мають місце у понад 40 % населення у світі [40]. Більшість пацієнтів із РКМВ спочатку лікуються за допомогою терапевтичних засобів, спрямованих на вісцеральні подразники, такі як прийом їжі та спорожнення кишечника. Зокрема пацієнти зі стравохідними або гастродуоденальними РКМВ, наприклад, із функціональною печією та ФД, часто лікуються інгібіторами протонної помпи (ІПП), які нерідко є ефективними [24, 43]. У хворих на СПК засобами першої лінії є дієта, протидіарейні та

проносні засоби, але вони мають обмежені докази ефективності при болю в животі [20].

На жаль, велика підгрупа пацієнтів з РКМВ продовжує відчувати хронічний абдомінальний біль, що негативно впливає на якість життя, пов'язану зі здоров'ям, і часто призводить до використання необґрунтованих методів діагностики та лікування, зокрема хірургічних втручань [7, 8]. Ведення пацієнтів з абдомінальним болем, що не відповідають на терапію першої лінії, спрямовану на вісцеральні стимули, є складним і передбачає вплив на низку когнітивних, афективних та поведінкових чинників (освіта, очікування щодо болю та інші психосоціальні модифікатори, зокрема перехрест розладів настрою і тривожних розладів) [23, 33]. Ефективне лікування болю потребує встановлення довірчих взаємовідносин між пацієнтом

і лікарем та уникнення прийому препаратів, якими пацієнти можуть зловживати, наприклад, опіоїдів. Варіантами ведення хворих є як нефармакологічні методи, так і фармакологічна терапія.

Оновлений клінічний огляд, підготовлений експертами Американської гастроентерологічної асоціації (АГА), присвячено веденню пацієнтів із РКМВ, у яких біль не зменшується під впливом терапії першої лінії, спрямованої на вісцеральні подразники [25]. Цей огляд представлено у вигляді найкращих клінічних порад (рекомендацій). У ньому не обговорюється використання додаткових нетрадиційних чи альтернативних методів лікування, наприклад, застосування марихуани, та не наведено лікування синдромів черевної стінки або тазового болю.

Найкраща клінічна рекомендація 1. Ефективне лікування постійного болю при розладах взаємодії кишечника та мозку потребує співпраці, емпатії, культурно-чутливих відносин між пацієнтом та лікарем.

Співпраця та емпатія завжди бажані при веденні хворих з постійним абдомінальним болем унаслідок РКМВ [11, 14, 16]. Чуйний, неосудний підхід до пацієнта сприятиме інтегруванню медичної допомоги із психосоціальною інформацією для досягнення бажаних результатів. Через культурні відмінності в розумінні та інтерпретації болю, а також у бажаній терапевтичній стратегії, слід адресно виявляти особливості болю у культурно-залежний спосіб [6, 39].

Спочатку слід вивчити історію хвороби за допомогою недирективного інтерв'ю з відкритими запитаннями, тоді як закриті запитання для уточнення деталей можна використати пізніше [16]. Крім того, індивідуальне виявлення впливу симптомів на якість життя та щоденне функціонування пацієнтів за допомогою відкритих запитань сприятиме взаєморозумінню і дає змогу лікарю точніше визначити заходи для поліпшення функції. Наприклад, пацієнта можна запитати: «Як ваші симптоми впливають на здатність робити те, що ви хочете, у повсякденному житті?» або «Як ці симптоми найбільше впливають на ваше життя?». Такі запитання можуть допомогти лікарю виявити пацієнтів, які отримають найбільшу користь від втручання у поведінку.

Запитання про тривожність, пов'язану із симптомами, також можуть допомогти лікарю-гастроентерологу краще зрозуміти і вирішити проблеми пацієнтів. Наприклад, розуміння того, що симптоми не обов'язково вказують на наявність недиагностованого раку або необхідність хірургічного втручання, може усунути значне занепокоєння та дасть змогу призначити цільове лікування для

поліпшення якості життя. Гастроентерологи мають продемонструвати готовність розглянути як медичні, так і психосоціальні аспекти хвороби пацієнта. Багато пацієнтів відчують полегшення, коли дізнаються, що діагноз СПК або ФД не скорочує тривалості життя [17]. Лікарі можуть зрозуміти думку пацієнта щодо симптомів, використовуючи такі запитання: «Як ви думаєте, що спричиняє ваші симптоми?», «Чому ви прийшли на прийом зараз?» та «Що саме вас найбільше хвилює щодо ваших симптомів?». Пацієнт і лікар мають дійти консенсусу щодо полегшення болю та необхідності переглянути чи змінити лікування. Розуміння пацієнтами природи їхнього болю та можливості впливу на функціональний стан дає змогу лікарям краще планувати лікування та поліпшення якості життя.

Найкраща клінічна рекомендація 2. Лікарі мають спілкуватися із пацієнтами щодо патогенезу болю, доступно пояснюючи їм досягнення нейropsychології, неврології та науки про поведінку. Вони також мають розуміти психологічні ситуації, що зумовлюють збереження болю.

Дуже важливо, щоб пацієнти почули від гастроентеролога таку інформацію: 1) хронічний біль унаслідок РКМВ є реальним, 2) біль сприймається від сенсорних сигналів, які обробляються та модулюються в мозку, 3) периферичні чинники можуть спричинити посилення болю, 4) характер болю можна змінити. На відміну від гострого болю, який іноді можна розцінювати як тривожний сигнал (наприклад, при перфорації апендиксу або виразки), хронічний абдомінальний біль пов'язаний зі складною взаємодією нервових імпульсів і може бути непропорційним щодо фактичного сенсорного подразника (наприклад, постпрандіальна повнота при ФД) або взагалі не пов'язаним з ним (наприклад, при ЦОАБ) [32]. Ці імпульси, які походять із ентеричної нервової системи або травних органів, можуть активувати широкий діапазон перцептивної та поведінкової мережі мозку, що посилює болісний досвід. За межами сенсорно-дискримінаційного компонента болю (локація, інтенсивність) процеси головного мозку вищого порядку можуть бути когнітивно-оціненими (на підставі попереднього досвіду/очікування) і афективно-мотиваційними (неприємність/страх/бажання вжити заходів) [1].

Можна сказати пацієнтам, що сенсорні дані можуть бути результатом їхньої підвищеної уваги до нешкідливого (або нормального) відчуття в животі, коли мозок продовжує сканувати потенційні загрози, що виходять із кишечника, на підставі попереднього досвіду щодо інфекції, травми або запалення (наприклад,

постінфекційні СПК або ФД), і замість викнення (зниження) цих загроз та впевненості у своїй безпеці мозок помилково залучає некорисні процеси вищого порядку. Ця структура, взята з моделі болю «страх — уникнення», допомагає лікарям пояснити, чому деякі особи відчують біль сильніше за інших, незважаючи на схожий діагноз, і вселяє надію на те, що зміна ставлення пацієнта до болю може поліпшити його функціональний стан [45].

Ситуація, в якій пацієнти відчують біль, також є важливою. Слід пояснити, що ризик-чинники абдомінального болю (наприклад, інфекція, операція, стресові життєві події) можуть відрізнятися від тих, що спричиняють його тривале існування та рецидивування. Психологічна негнучкість або надмірна концентрація уваги на причині або рішенні проблеми при хронічних больових синдромах трапляється часто, що заважає як сприйняттю болю, так і відповіді на лікування [34]. Наявність супутньої психологічної патології, такої як депресія, тривога, посттравматичний стрес або соматизація, також заважає обробці болю [36]. Особи з хронічним боєм мають тенденцію до демонстрації гіперпильності щодо болю, наприклад, перевіряючи, чи не виникає біль після їди або спорожнення кишечника. Вони можуть уникати важливої для них діяльності через страх появи симптомів, посилюючи вплив хронічного болю на повсякденні функції [12]. Процес переоцінки серйозності болю у поєднанні з відчуттям катастрофічності та безпорадності асоціюється з більшим використанням медичних послуг і зловживанням опіоїдами [2]. Тому лікарям слід уникати участі в переоцінці та катастрофічності болю і не призначати зайвих діагностичних тестів для виявлення причини болю.

Найкраща клінічна рекомендація 3. Опіоїди не слід призначати при хронічному абдомінальному болю внаслідок РКМВ. Якщо пацієнтам призначають опіоїди, то це слід робити відповідально шляхом мультидисциплінарного співробітництва до припинення їхнього прийому.

Використання опіоїдних препаратів для лікування болю, не пов'язаного з раком, потребує особливої уваги через ризики розладів, пов'язаних з їхнім прийомом, передозування та смерті. Лікарі-гастроентерологи можуть спостерігати пацієнтів, які тривалий час лікувались опіоїдами з приводу супутніх шлунково-кишкових симптомів. У пацієнтів із РКМВ тривале використання опіоїдних препаратів не є рідкістю, але є неефективним і потенційно шкідливим [9, 13, 35]. Пацієнти із запальними захворюваннями кишечника та РКМВ частіше вживають опіоїди,

ніж інші пацієнти [10]. Вони належать до групи ризику розвитку наркотичного кишкового синдрому, який часто недостатньо діагностують, хоча він трапляється в популяції у близько 6 % випадків [38]. Наркотичний кишковий синдром характеризується хронічним або часто повторюваним парадоксальним посиленням болю в животі, незважаючи на тривале застосування опіоїдів або підвищення їхньої дози. Це зазвичай пов'язано зі значним погіршенням якості життя [31]. Однак наркотичний кишковий синдром важко діагностувати, оскільки його симптоми часто нагадують СПК та ЦОАБ. Вони всі можуть співіснувати, ускладнюючи ведення пацієнтів з абдомінальним боєм унаслідок РКМВ.

Важливо визнати те, що трамадол є опіоїдом і має потенціал для наркоманії та інших побічних ефектів, пов'язаних з опіоїдами. Основним лікуванням є припинення прийому опіоїдів, якщо це можливо, але для тривалого лікування та запобігання рецидивам необхідний поведінковий та психіатричний підхід [31].

Найкраща клінічна рекомендація 4. Немедикаментозну терапію слід розглядати як рутинну складову комплексного лікування болю і в ідеалі розпочинати ще на ранніх етапах.

Психотерапія, орієнтована на вісь кишечник—мозок, є втручанням, що ґрунтується на доказах, адаптованим для ефективного впливу на унікальну патофізіологію, пов'язану з кишково-мозковою дисрегуляцією. Вона має враховувати потреби пацієнта, симптоми і ситуації, а отже, може використовуватися при всьому спектрі РКМВ (СПК, ФД і ЦОАБ). Важливо, щоб гастроентеролог починав застосовувати кишково-мозкову психотерапію на початку лікування хронічного болю в животі. Хоча багатьом пацієнтам цей рівень може не знадобитися, пацієнти з більшою ймовірністю приймуть ці рекомендації, якщо не відчуватимуть, що це останній етап зусиль після невдалого іншого втручання або «покарання» за те, що не допомагають традиційні лікувальні підходи. Зазвичай ці методи лікування добре переносяться з мінімальною кількістю побічних ефектів.

Є кілька видів кишково-мозкової психотерапії, що використовуються на практиці [26]. Когнітивна поведінкова терапія є короткочасною (4–12 сеансів) кишково-мозковою психотерапією, зосередженою на виправленні дефіциту в умінні боротьби із «катастрофічним» боєм, гіперпильністю щодо болю та вісцеральною тривогою. До неї належать такі методи, як когнітивне переосмислення, тренування релаксації та гнучке вирішення проблем [18, 28, 44]. Існує

понад 30 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які підтримують використання когнітивної поведінкової терапії при СПК [28].

Гіпнотерапія, спрямована на кишечник, є перевіреним методом психотерапії, зосередженої на соматичному усвідомленні та пригніченні больових відчуттів через керовані образи і постгіпнотичне навіювання [44]. Її можна проводити індивідуально, в групах або навіть онлайн [21]. У кількох РКД продемонстрували полегшення болю при СПК, ФД та ЦОАБС [22].

Зменшення стресу на основі усвідомлення також було ефективним при СПК і скелетно-м'язовому болю. При СПК показано поліпшення специфічних симптомів, таких як запор, діарея, здуття живота та специфічна тривожність, особливо у жінок. Крім того, може зменшуватися вісцеральна гіперчутливість, поліпшуватися когнітивна оцінка симптомів та якість життя [22, 37].

Терапія «прийняття та усвідомлення» є перспективним підходом до лікування хронічного абдомінального болю, що передбачає зміну поведінки для зменшення страждань. Вважається, що вона реалізується шляхом поліпшення психологічної гнучкості за допомогою використання метафор, парадоксів та вправ, спрямованих на допомогу пацієнту для побудови повноцінного життя, незважаючи на хронічний біль [22, 37].

Важливо, щоб лікар-гастроентеролог був ознайомлений з доступними методами кишково-мозкової психотерапії, хоча остаточне рішення щодо вибору лікування залишається за лікарем-психотерапевтом.

Найкраща клінічна рекомендація 5. Лікарі мають оптимізувати методи лікування, здатні модулювати біль, а також диференціювати, коли абдомінальний біль спровокований вісцеральними чи центрально-опосередкованими чинниками.

Біль у животі при РКМВ часто має періодичний характер і виникає внаслідок периферичної стимуляції, наприклад, при вісцеральній гіперчутливості, яка є поширеним явищем як при СПК, так і при ФД. Однак через розвиток центральної сенситизації біль при РКМВ може стати стійким, навіть за відсутності постійної периферичної стимуляції, і погіршуватись при мінімальній безболісній стимуляції (алодинія). Центральна сенситизація може супроводжуватися змінами з боку центральної нервової системи. До чинників, що спричиняють розвиток центральної сенситизації у пацієнтів з РКМВ, належать насильство, тривога, катастрофи в анамнезі, гіперпильність тощо [18, 37].

Біль при РКМВ досліджували як кінцеву точку у багатьох випробуваннях препаратів

периферичної дії (спазмолітики, масло м'яти перцевої, секретогени, агоністи і антагоністи 5-гідрокситриптаміну (5-НТ), такі як алосетрон і тегасерод, антибіотики, що не всмоктуються (рифаксимін), і агоністи змішаних опіїодних рецепторів (елюксадолін)). Ці препарати детально вивчено при СПК. Їхня відносна ефективність була предметом кількох мережевих метааналізів [3–5]. Дані для інших РКМВ обмежені, хоча у РКД показано, що тегасерод і рифаксимін є ефективними при ФД [15, 42].

У мережевому метааналізі ефективності різних видів терапії у пацієнтів із СПК незалежно від переважної споживаності трициклічні антидепресанти, спазмолітики та олія м'яти перцевої посіли перше, друге і третє місце щодо зняття болю в животі відповідно [5]. Відносну ефективність секретогенів (лінаклотид, любіпростон, плеканатид і тенапанор) при болю в животі також вивчали у хворих на СПК із запорами [4]. Хоча всі методи лікування були ефективнішими, ніж плацебо, за зниженням імовірності зберігання болю у животі перше та друге місце посіли лінаклотид (290 мкг одноразово щодня) і тенапанор (50 мг двічі на добу) відповідно [4]. Відносну ефективність антагоністів 5-НТ₃-рецепторів (алосетрон, рамосетрон), елюксадоліну та рифаксими́ну порівнювали у пацієнтів із СПК з діареєю [3]. Усі ці препарати перевершували плацебо щодо ймовірності зберігання абдомінального болю. Слід пам'ятати, що елюксадолін протипоказаний пацієнтам з попередніми проблемами з боку сфінктера Одді або після холецистектомії, при алкогольній залежності, панкреатиті або тяжкій печінковій недостатності, а рамосетрон доступний лише в Азії.

Щодо рифаксими́ну в рандомізованому подвійному сліпому клінічному дослідженні TARGET 3 показано, що пацієнти з рецидивом СПК з діареєю, які отримували рифаксимін, поряд з достовірним зниженням частоти рідкого випорожнення відзначали істотне зменшення інтенсивності або зникнення абдомінального болю, а також поліпшення якості життя порівняно з плацебо. У дослідженні A. Lembo і співавт., що недавно закінчилося, із 2438 пацієнтів із СПК у 1384 (56,8 %) відзначено клінічну відповідь на лікування рифаксими́ном абдомінального болю. Установлено, що рифаксимін певним чином може запобігати рецидивам СПК. Так, після його призначення частота рецидивів протягом 6 міс вірогідно знижувалась порівняно з хворими, які отримували лише класичну базисну терапію.

Найкраща клінічна рекомендація 6. Лікарі-гастроентерологи мають знати дозування, побічні ефекти, механізми дії та мішені ефективних

нейромодуляторів і вміти пояснити пацієнтам, чому ці препарати використовують саме для лікування хронічного абдомінального болю.

Ентерична нервова система ембріологічно розвивалась одночасно з головним і спинним мозком, а також з його нейромедіаторами та рецепторами. Вісь кишечник–мозок з її норадреналіновими, серотонінергічними та дофамінергічними нейромедіаторами має важливе значення для моторної функції кишечника та вісцерального відчуття. Таким чином, препарати, що діють на ці шляхи, також впливають на шлунково-кишкові симптоми. Низькі дози антидепресантів (нейромодулятори кишечника і мозку) використовують при РКМВ, оскільки вони мають знеболювальні властивості, крім впливу на настрій [15]. До таких препаратів належать трициклічні антидепресанти (ТСА), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (СІЗЗСН), міртазапін тощо. Із них СІЗЗС, які діють лише на 5-НТ-рецептори, мають найменший знеболювальний ефект. У настанові AGA 2014 року не рекомендовано використовувати їх для пацієнтів із СПК, а Американський коледж гастроентерології у 2021 р. запропонував не давати строгих рекомендацій щодо їхнього використання [29, 46]. На відміну від ТСА СІЗЗСН і міртазапін, яким властивий норадреналіновий ефект, мають більший вплив на біль. Прийом цих препаратів слід розпочинати з низьких доз, а потім титрувати відповідно до реакції на симптоми та переносність і поінформувати пацієнтів про можливі побічні ефекти. Як зазначено вище, опіоїдних препаратів слід уникати при болю внаслідок РКМВ, хоча налтрексон у низькій дозі може мати знеболювальний ефект без побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту.

Ефективність ТЦА та СІЗЗС при РКМВ вивчали в кількох дослідженнях, зокрема при функціональній печії, ФД і СПК [3, 15]. Випробування іміпраміну при функціональній печії не показало переваги активного лікування, тоді як РКД циталопраму виявило його перевагу над

плацебо при гіперчутливому стравоході [30]. Більше даних щодо ТЦА та СІЗЗС отримано як при ФД, так і при СПК. У мережевому метааналізі РКД ТЦА посіли друге місце для лікування ФД і навіть за ефективністю випереджали ІПП, незважаючи на те, що в усіх 3 випробуваннях досліджували пацієнтів із симптомами, рефрактерними до ІПП [19]. У цьому аналізі СІЗЗС були не більш ефективними, ніж плацебо. В іншому мережевому метааналізі ефективності спазмолітиків та інших методів лікування у пацієнтів із СПК незалежно від переважаючого стану кишечника ТЦА посіли перше місце за ефективністю знеболювання [5]. СІЗЗСН менше вивчені, хоча в одному випробуванні венлафаксину при ФД не виявлено жодної користі. Докази їхньої ефективності при СПК обмежені серією лікування пацієнтів, які приймали дулоксетин. Цікаво, що є якісні докази того, що дулоксетин ефективний при інших хронічних больових розладах, таких як фіброміалгія і біль у спині [25]. Використання міртазапіну при ФД досліджено в одному невеликому дослідженні, але він мав більший вплив на раннє насичення, ніж на біль в епігастрії [41]. Недавнє дослідження за участю пацієнтів із СПК з діареєю показало значне зменшення болю у животі при застосуванні міртазапіну [27].

Висновки

Лікування постійного болю при РКМВ є складним і комплексним. Пацієнти часто мають супутні психіатричні захворювання та обмежений діапазон навичок їхнього подолання. Оновленні клінічні рекомендації щодо найкращої практики при РКМВ допоможуть при веденні таких пацієнтів завдяки поліпшенню комунікації між лікарем і пацієнтом, а також новим фармакологічним та нефармакологічним підходам. Розвиток співробітництва та емпатійні відносини між лікарем і пацієнтом можуть зменшити тривожність пацієнта, поліпшити його функціональний стан та якість життя, допомагаючи зрозуміти патогенез страждань, і дасть змогу впровадити відповідні фармакологічні та нефармакологічні методи лікування.

Конфлікту інтересів немає.

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

Список літератури

1. Auvray M., Myin E., Spence C. The sensory-discriminative and affective-motivational aspects of pain // *Neurosci Biobehav Rev.* 2010. — 34. — P. 214–223. doi: 10.1016/j.neubio-rev.2008.07.008
2. Ballou S., Keefer L. The impact of irritable bowel syndrome on daily functioning: characterizing and understanding daily consequences of IBS // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2017. <https://doi.org/10.1111/nmo.12982>.

3. 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. — 69. — P. 74–82.
4. Black C.J., Burr N.E., Quigley E.M.M. et al. Efficacy of secretagogues in patients with irritable bowel syndrome with constipation: systematic review and network meta-analysis // *Gastroenterology*. — 2018. — 155. — P. 1753–1763.
5. Black C.J., Yuan Y., Selinger C.P. et al. Efficacy of soluble fibre, antispasmodic drugs, and gut-brain neuromodulators in irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis // *Lancet. Gastroenterol. Hepatol.* — 2020. — 5. — P. 117–131. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30324-3.
6. Brady B., Veljanova I., Chipchase L. Are multidisciplinary interventions multicultural? A topical review of the pain literature as it relates to culturally diverse patient groups // *Pain*. — 2016. — 157. — P. 321–328.
7. Cassar G.E., Youssef G.J., Knowles S. et al. Health-related quality of life in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Gastroenterol. Nurs.* — 2020. — 43. — P. E102–E122. doi: 10.1097/SGA.0000000000000530.
8. Chang L. Understanding the multidimensional nature of illness severity as measured by patient-reported outcome measures in irritable bowel syndrome // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — 9. — P. 918–919.
9. Chou R., Hartung D., Turner J. et al. Opioid treatments for chronic pain. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality, 2020.
10. Crocker J.A., Yu H., Conaway M. et al. Narcotic use and misuse in Crohn's disease // *Inflam. Bowel Dis.* — 2014. — 20. — P. 2234–2238. doi: 10.1097/MIB.0000000000000194.
11. Di Palma J.A., Herrera J.L. The role of effective clinician-patient communication in the management of irritable bowel syndrome and chronic constipation // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2012. — 46. — P. 748–751.
12. Dittmar O., Baum C., Schneider R. et al. Effects of context and individual predispositions on hypervigilance to pain-cues: an ERP study // *J. Pain Res.* — 2015. — 8. — P. 507–521.
13. Dorn S.D., Meek P.D., Shah N.D. Increasing frequency of opioid prescriptions for chronic abdominal pain in US outpatient clinics // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — 9. — P. 1078–1085 e1.
14. Dorn S.D., Morris C.B., Schneck S.E. et al. Development and validation of the irritable bowel syndrome satisfaction with care scale // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — 9. — P. 1065–1071.
15. Drossman D.A., Tack J., Ford A.C. et al. Neuromodulators for functional gastrointestinal disorders (disorders of gut-brain interaction): a Rome Foundation working team report // *Gastroenterology*. — 2018. — 154. — P. 1140–1171. doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.279.
16. Drossman D.A. 2012 David Sun lecture: helping your patient by helping yourself—how to improve the patient-physician relationship by optimizing communication skills // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — 108. — P. 521–528.
17. Ford A.C., Forman D., Bailey A.G. et al. Effect of dyspepsia on survival: a longitudinal 10-year follow-up study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — 107. — P. 912–921.
18. Ford A.C., Lacy B.E., Harris L.A. et al. Effect of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: an updated systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2019. — 114. — P. 21–39.
19. Ford A.C., Moayyedi P., Black C.J. et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2021. — 53. — P. 8–21.
20. Ford A.C., Moayyedi P., Chey W.D. et al. American College of Gastroenterology monograph on management of irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* — 2018. — 113 (suppl. 2). — P. 1–18.
21. Hasan S.S., Pearson J.S., Morris J. et al. Skype hypnotherapy for irritable bowel syndrome: effectiveness and comparison with face-to-face treatment // *Int. J. Clin. Exp. Hypn.* — 2019. — 67. — P. 69–80. doi: 10.1080/00207144.2019.1553766.
22. Hughes L.S., Clark J., Colclough J.A. et al. Acceptance and commitment therapy (ACT) for chronic pain: a systematic review and meta-analyses // *Clin. J. Pain.* — 2017. — 33. — P. 552–568. doi: 10.1097/AJP.0000000000000425.
23. Jerndal P., Ringstrom G., Agerforz P. et al. Gastrointestinal-specific anxiety: an important factor for severity of GI symptoms and quality of life in IBS // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2010. — 22. — P. 646–e179.
24. Kahrilas P.J., Hughes N., Howden C.W. Response of unexplained chest pain to proton pump inhibitor treatment in patients with and without objective evidence of gastro-oesophageal reflux disease // *Gut*. — 2011. — 60. — P. 1473–1478. doi: 10.1136/gut.2011.241307.
25. Keefer L., Ko C., Ford A. AGA Clinical Practice Update on Management of Chronic Gastrointestinal Pain in Disorders of Gut–Brain Interaction: Expert Review // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2021. — 19. — P. 2481–2488.
26. Keefer L., Palsson O.S., Pandolfino J.E. Best practice update: incorporating psychogastroenterology into management of digestive disorders // *Gastroenterology*. — 2018. — 154. — P. 1249–1257. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.045.
27. Khalilian A., Ahmadimoghaddam D., Saki S. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess efficacy of mirtazapine for the treatment of diarrhea predominant irritable bowel syndrome // *Biopsychosoc Med.* — 2021. — 15. — P. 3. doi: 10.1186/s13030-021-00205-2.
28. Kinsinger S.W. Cognitive-behavioral therapy for patients with irritable bowel syndrome: current insights // *Psychol. Res. Behav. Manag.* — 2017. — 10. — P. 231–237.
29. Lacy B.E., Pimentel M., Brenner D.M. et al. ACG clinical guideline: management of irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* — 2021. — 116. — P. 17–44.
30. Limsrivilai J., Charatcharoenwithaya P., Pausawasdi N. et al. Imipramine for treatment of esophageal hypersensitivity and functional heartburn: a randomized placebo-controlled trial // *Am. J. Gastroenterol.* — 2016. — 111. — P. 217–224.
31. Manchikanti L., Kaye A.M., Knezevic N.N. et al. Responsible, safe, and effective prescription of opioids for chronic non-cancer pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines // *Pain Physician*. — 2017. — 20. — P. S3–S92.
32. Melzack R. Evolution of the neuromatrix theory of pain. The Prithvi Raj lecture: presented at the third World Congress of World Institute of Pain, Barcelona 2004 // *Pain Pract.* — 2005. — 5. — P. 85–94.
33. Parker C.H., Naliboff B.D., Shih W. et al. The role of resilience in irritable bowel syndrome, other chronic gastrointestinal conditions, and the general population // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2021. — 19. — P. 2549–2558.
34. Probst T., Baumeister H., McCracken L.M. et al. Baseline psychological inflexibility moderates the outcome pain interference in a randomized controlled trial on internet-based acceptance and commitment therapy for chronic pain // *J. Clin. Med.* — 2018. — 8. — P. 24.
35. Rhon D.I., Lentz T.A., George S.Z. Utility of catastrophizing, body symptom diagram score and history of opioid use to predict future health care utilization after a primary care visit for musculoskeletal pain // *Fam. Pract.* — 2020. — 37. — P. 81–90. doi: 10.1093/fampra/cmz046.
36. Rogers A.H., Garey L., Bakhshaie J. et al. Anxiety, depression, and opioid misuse among adults with chronic pain: the role of anxiety sensitivity // *Clin. J. Pain.* — 2020. — 36. — P. 862–827. doi: 10.1097/AJP.0000000000000870.
37. Sanchez B.S., Roales-Nieto J.G., Ferreira N.B. et al. New psychological therapies for irritable bowel syndrome: mindfulness, acceptance and commitment therapy (ACT) // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2017. — 109. — P. 648–657.
38. Sayuk G.S., Kanuri N., Gyawali C.P. et al. Opioid medication use in patients with gastrointestinal diagnoses vs unexplained gastrointestinal symptoms in the US Veterans Health Administration // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2018. — 47. — P. 784–791. doi: 10.1111/apt.14503.
39. Sharma S., Ferreira-Valente A., de C de C Williams A. et al. Group differences between countries and between languages in pain-related beliefs, coping, and catastrophizing in chronic pain: a systematic review // *Pain Med.* — 2020. — 21. — P. 1847–1762. doi: 10.1093/pm/pnz373.
40. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A. et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study // *Gastroenterology*. — 2021. — 160. — P. 99–114 e3.

41. Tack J., Ly H.G., Carbone F. et al. Efficacy of mirtazapine in patients with functional dyspepsia and weight loss // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2016. — 14. — P. 385–392. doi: 10.1016/j.cgh.2015.09.043.
42. Tan V.P., Liu K.S., Lam F.Y. et al. Randomised clinical trial: rifaximin versus placebo for the treatment of functional dyspepsia // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2017. — 45. — P. 767–776. doi: 10.1111/apt.13945.
43. Van Rensburg C., Berghofer P., Enns R. et al. Efficacy and safety of pantoprazole 20 mg once daily treatment in patients with ulcer-like functional dyspepsia // Curr. Med. Res. Opin. — 2008. — 24. — P. 2009–18. doi: 10.1185/03007990802184545.
44. Vasant D.H., Whorwell P.J. Gut-focused hypnotherapy for functional gastrointestinal disorders: evidence-base, practical aspects, and the Manchester Protocol // Neurogastroenterol. Motil. — 2019. — 31. — e13573.
45. Vlaeyen J.W.S., Crombez G., Linton S.J. The fear-avoidance model of pain // Pain. — 2016. — 157. — P. 1588–1589. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000574.
46. Weinberg D.S., Smalley W., Heidelbaugh J.J. et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the pharmacological management of irritable bowel syndrome // Gastroenterology. — 2014. — 147. — P. 1146–1148. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.001.

S. M. Tkach ¹, A. E. Dorofeev ²

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

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

Management of patients with chronic abdominal pain due to disorders of gut-brain interaction. Review

Disorders of gut-brain interaction (DGBI), including irritable bowel syndrome (IBS), functional dyspepsia (FD), and centrally-mediated abdominal pain (CMAP), are present in more than 40 % of the worldwide population. At the first stages, most of the DGBI patients receive treatment with therapeutic agents aimed at visceral stimuli, such as eating and bowel movements. Unfortunately, a large subset of DGBI patients continue to experience chronic abdominal pain, which adversely affects health-related quality of life and often leads to excessive unwarranted diagnosis and treatment, including surgery. Management of patients with abdominal pain who do not respond to first-line therapy for visceral stimuli is complex and involves exposure to a number of cognitive, affective, and behavioral factors, including education, pain expectations, and other psychosocial modifiers such as mood disorders and anxiety disorders. Effective treatment of pain requires establishing a trusting relationship between the patient and the physician and avoiding medications that patients may abuse, such as opioids. Management options include both non-pharmacological methods and pharmacological therapy. The paper presents an updated clinical review prepared by experts from the American Gastroenterological Association, focusing on the management of patients with DGBI in whom pain does not decrease under the influence of first-line therapy aimed at visceral stimuli. This review is presented in the form of best clinical advice, although it does not discuss the use of additional non-traditional or alternative therapies, such as marijuana, and does not cover the treatment of abdominal wall or pelvic pain syndromes.

Keywords: disorders of intestinal-brain interaction, chronic abdominal pain, principles of treatment.

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

Стаття надійшла до редакції 11 квітня 2022 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Ткач С. М., Дорофеев А. Е. Ведення хворих із хронічним абдомінальним болем унаслідок розладів взаємодії кишечник — мозок. Огляд // Сучасна гастроентерологія. — 2022. — № 5—6. — С. 40—46. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-40>.

Tkach S.M., Dorofeev A.E. Management of patients with chronic abdominal pain due to disorders of gut-brain interaction. Review [in Ukrainian]. Modern Gastroenterology (Ukraine). 2022;5-6:40-46. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-40>.



О. В. Колеснікова, А. О. Радченко

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

Сучасний погляд на вік-асоційовані захворювання шлунково-кишкового тракту. Огляд

Суттєве поліпшення методів діагностики та лікувально-профілактичних заходів протягом останніх років сприяло значному збільшенню тривалості життя людей у більшості країн, що призвело до зростання частоти хронічних неінфекційних захворювань серед пацієнтів похилого віку. Патологічні стани, пов'язані зі шлунково-кишковим трактом (ШКТ), є надзвичайно поширеною причиною звернення по консультацію пацієнтів різного віку, але особи похилого віку найбільш схильні до розвитку патологій ШКТ. Дані щодо того, які зміни ШКТ є нормальними для старшого віку, а які — патологічними, обмежені, а доступна інформація зазвичай суперечлива. Діагностичний алгоритм у літніх пацієнтів з виявами симптомів з боку ШКТ ускладнюється через часту наявність супутніх захворювань. Окрім того, особи похилого віку зазвичай мають нетипові вияви захворювання з ледь помітними симптомами, тому лікарі, не знайомі з ними, можуть не діагностувати захворювання вчасно. Побічні ефекти лікарських засобів з боку ШКТ також є поширеним явищем у пацієнтів літнього віку, що змінює клінічну картину та ускладнює діагностику патологій ШКТ. Таким чином, пацієнти похилого віку — це група населення, в якій ефективне виявлення та правильна діагностика патологій ШКТ є надзвичайно складним завданням для лікарів, які не знайомі з особливостями асоційованих з віком змін у ШКТ та особливостями захворювань ШКТ. Тому розширення знань щодо перебігу порушень ШКТ у цієї категорії пацієнтів є необхідним для поліпшення якості та тривалості життя цих пацієнтів. В огляді представлено сучасні дані щодо поширеності патологій ШКТ, їхньої ролі в загальній захворюваності населення. Наведено найтипівіші порушення з боку ШКТ у пацієнтів літнього віку. Розглянуто механізм формування медикаментозних взаємодій та побічних явищ лікарських засобів, що можуть стати причиною розвитку ускладнень з боку ШКТ.

Ключові слова: захворювання шлунково-кишкового тракту, похилий вік, вік-асоційовані зміни шлунково-кишкового тракту, побічні реакції лікарських засобів.

Поширеність шлунково-кишкової патології залежно від віку

Суттєве поліпшення методів діагностики та лікувально-профілактичних заходів протягом останніх років сприяло значному збільшенню тривалості життя людей у більшості країн. Так, згідно з результатами оцінки серед населення 29 країн (більшість країн Європи, Чилі та США), очікувана тривалість життя при народженні в 2019 р. становила для жінок від 78,6 року в Болгарії до 86,5 року в Іспанії, для чоловіків — від 71,4 року в Литві до 82,2 року в Швейцарії [3]. Такі зміни призвели до суттєвого збільшення кількості населення похилого віку, а також поширеності та частоти хронічних

неінфекційних захворювань за рахунок цієї категорії пацієнтів. Час, на який збільшилась очікувана тривалість життя (3,6 року у чоловіків і 2,9 року у жінок), переважно збігався з періодом, протягом якого у пацієнтів спостерігалось 4 захворювання або більше (2,4 із 3,6 року, або 65,9 % у чоловіків, та 2,5 з 2,9 року, або 85,2 % у жінок). Причиною таких змін стало не довше виживання пацієнтів з поєднаною патологією, а саме збільшення поширеності коморбідних станів. Частка поєданого перебігу кількох хронічних станів у загальній популяції становить від 16 до 58 % у дослідженнях, проведених у Великій Британії, 26 % — у дослідженнях, проведених у США, 9,4 % у дослідженнях, проведених у населення Південної Азії. У розвинених країнах на коморбідні хронічні стани страждає близько

3/4 літнього населення. У США поширеність множинних коморбідних хронічних станів зростає до 50 % серед осіб віком від 45 до 65 років і до 81 % — серед осіб віком понад 65 років [13]. Окрім того, похилий вік і наявність мультиморбідних патологій є причиною збільшення захворюваності, ускладнення перебігу та збільшення смертності внаслідок COVID-19 [26].

Патологічні стани, пов'язані зі шлунково-кишковим трактом (ШКТ), — поширена причина звернення за консультацією пацієнтів різного віку (24 % у загальній популяції) [20]. За даними А. Ф. Реєгу та співавт., у США щорічно понад 36,8 млн амбулаторних відвідувань пов'язані переважно зі скаргами з боку ШКТ, у 43,4 млн амбулаторних відвідувань захворювання ШКТ є первинним діагнозом. Кількість госпіталізацій з основним діагнозом «захворювання ШКТ» становить 3,8 млн, із них 403 699 повторних. У 2020 р. у США було виділено 3,1 млрд доларів (7,5 % бюджету Національного інституту охорони здоров'я США) на дослідження ШКТ, що свідчить про важливість цієї патології для країни та її населення [22]. У літніх пацієнтів порівняно із загальною популяцією частіше виникають патологічні зміни з боку ШКТ. За даними дослідження М. Sang та співавт. з участю 1304 осіб (опитані у 2020–2021 рр.), які не мали в анамнезі захворювань ШКТ, серед населення китайських провінцій принаймні один симптом, пов'язаний із ШКТ, мав місце у 18,6 %. Найпоширенішими симптомами були симптоми нижніх відділів ШКТ, зокрема діарея та запор. У цьому дослідженні старший вік (> 65 років) асоціювався зі збільшенням ризику виникнення принаймні одного симптому, пов'язаного із ШКТ загалом ($p < 0,001$), та окремо симптомів верхніх і нижніх відділів ШКТ ($p = 0,005$ та $p = 0,004$, відповідно) [25].

Деякі зміни ШКТ, пов'язані зі старінням, вважають фізіологічними, інші є патологічними, хоча зазвичай асоціюються зі старшим віком. Це пояснюється тим, що старіння впливає на всі функції ШКТ: моторну, секреторну, травлення і всмоктування, але виразність цих змін у пацієнтів одного віку може відрізнятися. Функціональний стан ШКТ впливає на всмоктування та метаболізм лікарських засобів, що спричиняє збільшення дози препаратів або частоти їхнього прийому у пацієнтів старшої вікової категорії. Тому медикаментозне лікування, що є поширеним серед літнього населення, часто супроводжується виникненням побічних явищ і розвитком патологічних порушень з боку ШКТ.

Зі збільшенням віку зростає також захворюваність як на доброякісні, так і на злоякісні

захворювання ШКТ, які в деяких випадках є наслідком не виявленої вчасно хронічної патології ШКТ [31]. За даними недавнього дослідження W. Januszewicz та співавт., старший вік, жіноча стать і високий індекс коморбідності є значущими чинниками ризику пропустити злоякісне новоутворення ШКТ під час ендоскопії [18].

Симптоми з боку ШКТ у 10 % випадків є першими виявами COVID-19, оскільки вони з'являються в середньому за 4,9–20,0 днів до госпіталізації та рідше супроводжуються симптомами з боку респіраторної системи [5].

Згідно з результатами поздовжнього дослідження старіння в Індії (LASI), в якому взяло участь 72 250 осіб, поширеність скарг з боку ШКТ є вищою серед пацієнтів із супутніми неврологічними або психіатричними проблемами (27 %), артеріальною гіпертензією (22 %) та захворюваннями серця (23 %). Пацієнти віком понад 44 років уже мають значуще збільшення частоти порушень з боку ШКТ. Активне тютюнокуріння і тютюнокуріння в анамнезі також асоціюється зі збільшенням частоти проблем із ШКТ [6]. З огляду на те, що поширеність шкідливих звичок, артеріальної гіпертензії та неврологічних і психічних порушень у сучасних умовах постійно збільшується внаслідок стресових чинників, проблеми ШКТ можуть стати ще виразнішими у пацієнтів похилого віку.

Зміни ШКТ з віком, зокрема патологічні, особливо виражені серед пацієнтів літнього віку з астеною або синдромом крихкості (слабкості, frailty). Недавно поняття «слабкості» було розширено на пацієнтів молодшого віку зі специфічними чинниками ризику та супутніми захворюваннями, але зазвичай астенія притаманна саме літнім особам. Поширеність синдрому крихкості серед населення віком понад 65 років становить, за різними даними, від 4,0 до 59,1 %. У гериатричній літературі синдром крихкості пов'язаний зі зниженням функціонального резерву і підвищеною вразливістю до зовнішніх стресорів, що призводить до підвищення смертності та захворюваності. У гастроентерологічній літературі цей синдром зазвичай оцінюють у пацієнтів з хронічним захворюванням печінки як інструмент прогнозування смертності пацієнтів, які очікують трансплантації печінки [30]. Однак несприятливий перебіг характерний і для інших порушень з боку ШКТ у пацієнтів з астеною.

Наведені дані сприяють кращому розумінню формування поширених серед пацієнтів літнього віку, особливо з астеною, змін у ШКТ для ефективного вчасного виявлення змін у ШКТ, які потребують лікувально-профілактичних заходів.

Мета огляду — узагальнити сучасну інформацію щодо особливостей перебігу вік-асоційованих процесів при найпоширеніших захворювань ШКТ та побічних явищах з боку ШКТ внаслідок застосування лікарських засобів.

Вплив віку на особливості перебігу патологій шлунково-кишкового тракту

Багато процесів у ШКТ асоціюються зі збільшенням віку. У літніх осіб може сповільнюватися моторика шлунка, зменшується всмоктування певних вітамінів у шлунку і тонкому кишечнику, частіше спостерігається утворення каменів у жовчному міхурі, зменшується реакція організму на інфекцію в ШКТ, а також здатність печінки метаболізувати лікарські препарати. Однак є патологічні стани, поширеніші серед осіб похилого віку, які не пов'язані з процесами старіння. Так, запор частіше трапляється в осіб похилого віку, але зазвичай він менше пов'язаний із фізіологічними віковими змінами, аніж з іншими чинниками (зниження рівня фізичної активності, використання антихолінергічних препаратів, наявність інших захворювань). Іноді складно відрізнити вікові зміни від патологічних гастроентерологічних станів. Наприклад, під час нормального старіння відбувається руйнування зубів і атрофія м'язів, що використовуються для жування, зменшується вироблення слини. Ці зміни погіршують харчування та підвищують ризик дисфагії (хоча останню не вважають нормальною зміною старіння). Окрім того, клінічні вияви поширених у загальній популяції захворювань ШКТ часто є досить невираженими у літніх осіб у зв'язку з віковими змінами і можуть не супроводжуватися симптомами, на які звикли покладатися лікарі, такі як підвищення температури тіла або локалізація болю. У пацієнтів похилого віку захворювання можуть мати легкий перебіг або бути атиповими, що призводить до пізньої діагностики та призначення вчасного лікування. Зміна функцій або психічного стану може бути єдиним індикатором порушень у цьому випадку. Проте зниження здатності реагувати на стрес і менш надійні фізіологічні резерви, а також поширеність деменції серед літнього населення ускладнюють оцінку стану пацієнта похилого віку та його реакцію на лікувальні заходи [21]. Тому важливо розуміти особливості змін ШКТ, асоційованих з віком, та відрізнити їх від патологічних станів, які потребують корекції.

Серед патологій ШКТ виділяють патологію верхніх (ВВ) і нижніх відділів (НВ) ШКТ, печінки та підшлункової залози.

До найпоширеніших захворювань ВВ ШКТ в осіб похилого віку належать дисфагія, одинофагія, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), стравохід Барретта і медикаментозний езофагіт. З віком частіше трапляється хронічний атрофічний гастрит і зростає смертність унаслідок ускладнень виразкової хвороби. Особи похилого віку також схильні до більшого ризику інфекції *Helicobacter pylori*. Багато пацієнтів похилого віку застосовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), антитромбоцитарні або антикоагулянтні препарати, бісфосфонати та кортикостероїди з приводу супутніх захворювань, що зумовлює необхідність індивідуального підходу до оцінки ризиків і раціонального підходу до продовження прийому цих препаратів разом з антисекреторними засобами. Гастропатії, індуковані прийомом НПЗЗ, є частою причиною зростання смертності від кровотеч із ВВ ШКТ.

До типових порушень НВ ШКТ належать целиакія, хронічна мезентеріальна ішемія кишечника, надмірна кількість бактерій у тонкій кишці, запор, дивертикулярна хвороба, синдром подразненої кишки (СПК), запальне захворювання кишечника (ЗЗК).

Із патологій печінки більшого поширення набувають алкогольне ураження із синдромом холестази та медикаментозні гепатити. З віком достовірно зростає кількість холестатичних уражень печінки.

Найпоширенішим патологічним порушенням підшлункової залози серед осіб похилого віку є хронічний панкреатит.

Порушення в ротовій порожнині та глотці

Зміни в ротовій порожнині можуть бути спричинені місцевою травмою (неправильний зубний протез, місцева променева терапія), локалізованою доброякісною хворобою (афтозний стоматит, кандидоз ротової порожнини), доброякісним системним захворюванням, потенційно небезпечними для життя станами (дефіцит вітамінів, синдром Шегрена або Стівенса — Джонсона) або побічними ефектами лікарських препаратів (трициклічні антидепресанти, атропін і антипаркінсонічні препарати).

До **пероральних сенсорних скарг (ПСС)**, що поширені серед осіб похилого віку (> 50 % мають щонайменше одну ПСС), належать сухість у роті (ксеростомія), порушення смаку (дисгевзія або агевзія) та синдром печіння у роті. Ці скарги зумовлені зниженням секреції слини та якості слини з віком. Пошкодження слинних залоз після опромінення з приводу новоутворень голови і шиї є причиною постійної ксеростомії

у літніх осіб. Причиною дисгевзії часто є літій, метронідазол, леводопа, гліпізид, каптоприл, кларитроміцин, а також дефіцит цинку, особливо в осіб, які часто недоїдають, що є поширеним серед пацієнтів з астеною [8, 17].

Орофарингеальна дисфагія (відчуття утрудненого пережовування їжі або початку ковтання) є наслідком змін (інсульт, розсіяний склероз, міастенія, деменція, хвороба Паркінсона, м'язова дистрофія), що впливають на складний нервово-м'язовий механізм, який координує мову, глотку та верхній стравохідний сфінктер. Новоутворення і стриктури глотки є місцевими механічними причинами. Кашель при ковтанні, прилипання їжі до горла та носова регургітація — загальні ознаки дисфагії, всі вони підвищують ризик аспірації. На орофарингеальну дисфагію страждає близько 13 % осіб віком понад 65 років і 50 % мешканців будинків для літніх осіб. Зазвичай особи похилого віку звертаються по допомогу вже при появі ускладнень (аспіраційна пневмонія, недостатнє харчування або зневоднення). Діагностика цього стану ґрунтується на зборі детального анамнезу та результатах флюороскопічного дослідження [2, 17].

Патології стравоходу

До вікових змін стравоходу належать зниження тиску у верхньому сфінктері стравоходу, підвищення його опору, сповільнене розслаблення після ковтання, зниження амплітуди перистальтики і збільшення синхронних скорочень, прогресуюче зменшення довжини нижнього стравохідного сфінктера черевної порожнини, зниження кліренсу стравоходу та стравохідної чутливості [12].

Одинофагія (болісне ковтання) — поширений стан у похилому віці, причинами якого є інфекції (кандида, вірус простого герпесу, цитомегаловірус) та злоякісні захворювання. Зменшення кількості міоцентричних нейронів з віком часто є причиною пізнього звернення пацієнтів похилого віку по допомогу.

Дисфагія трапляється у 15 % літніх осіб і виявляється відчуттям застрягання їжі в грудях, що спричинено механічною непрохідністю всередині стравоходу (стриктура, пухлина), здавлюванням навколишніми тканинами (стиснення судинами або утворенням середостіння), неврологічною патологією (мотонейронна хвороба з бульбарним ураженням, хвороба Паркінсона), нейром'язовим порушенням (ахалазія, склеродермія, дифузний спазм стравоходу), запаленням та інфекцією (еозинофільний езофагіт, кандидоз). Поєднання дисфагії та схуднення може бути індикатором

злоякісних новоутворень. Ендоскопія дає змогу діагностувати більшість цих станів [17].

Саркопенічна дисфагія (термін вперше з'явився в 2012 р.) — складний стан, що характеризується порушенням ковтання через втрату маси та сили ковтальних м'язів, може також бути пов'язаним із поганим станом порожнини рота. Діагностичний алгоритм передбачає діагностику дисфагії та саркопенії, візуалізаційний тест, що відповідає втраті маси ковтальних м'язів, заперечення іншої можливої причини дисфагії як основної. На підставі цих критеріїв визначають імовірну саркопенічну дисфагію, можливу саркопенічну дисфагію та відсутність саркопенічної дисфагії [7].

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба — стан, який розвивається, коли рефлюкс вмісту шлунка стає причиною дискомфортичних симптомів та/або ускладнень на відміну від непроблемного гастроєзофагеального рефлюксу, який є фізіологічним явищем, що виникає під час їди та після неї. Поширеність ГЕРХ серед осіб похилого віку становить близько 23 %. Основними причинами є недостатність нижнього стравохідного сфінктера, розвиток діафрагмальної грижі, погана моторика стравоходу, чинники, поширені також серед пацієнтів молодого віку, але більш виразні у літніх осіб. Тяжкий перебіг ГЕРХ та пов'язані з цим ускладнення (стравохід Барретта, тяжкий езофагіт, виразки і стриктури) поширеніший серед осіб похилого віку. Найчастішим симптомом, пов'язаним з ГЕРХ, є печія, виразність якої може зменшуватися з віком унаслідок зниження сприйняття болю в стравоході та збільшення поширеності атрофічного гастриту. Таким чином, ГЕРХ може мати нетипові ознаки у літніх осіб, такі як дисфагія або одинофагія.

Стравохід Барретта становить собою заміну нормального дистального плоскоклітинного епітелію стравоходу на метapластичний стовпчастий епітелій, що, як вважають, спричинено тривалим анамнезом ГЕРХ і часто вперше діагностується в похилому віці. Найнесприятливішим ускладненням стравоходу Барретта є розвиток дисплазії високої градації та утворення аденокарциноми (0,50 і 0,32 % щорічно у пацієнтів з/без дисплазії відповідно). Ризик дисплазії високого (але не низького) ступеня збільшується з віком та є важливим чинником ризику розвитку аденокарциноми [11]. Є дані, що для пацієнтів похилого віку в більшості випадків від скринінгу цього стану більше шкоди, ніж користі від вчасного виявлення дисплазії або ранньої появи раку, тому скринінг не має бути рутинною стратегією для цієї групи пацієнтів [8, 10].

Патології шлунка та дванадцятипалої кишки

Вважається, що збільшення віку супроводжується зниженням кровотоку, деякою затримкою спорожнення (особливо для рідин) зі збільшенням постпрандіального антрального обсягу, зменшенням кількості інтерстиціальних клітин Кахалю, незначною зміною секреції пепсину. Базальна і стимульована секреція шлункової кислоти не знижується з віком, але може знижуватися внаслідок атрофічного гастриту. Порушення захисного механізму слизової оболонки (загалом за рахунок зниження синтезу бікарбонату та муцину) асоційоване з віком. Зниження рівня простагландинів слизової оболонки (часто внаслідок прийому НПЗЗ) призводить до збільшення частоти гастритів, гелікобактерної інфекції і, як наслідок, — до ахлоргідрії, зниженої абсорбції вітаміну В₁₂, кальцію та заліза. Ці зміни зумовлюють більшу чутливість літніх осіб до розвитку певних захворювань (виразка шлунка, атрофічний гастрит та виразкова хвороба). Крім того, в осіб похилого віку є більша ймовірність виникнення пов'язаних з побічними ефектами лікарських засобів порушень ШКТ, що може зменшити їхню прихильність до лікування та збільшити захворюваність і смертність. Втрата холінергічних ентеричних нейронів може бути причиною зниження моторики у літніх осіб [12, 29].

Хронічний атрофічний гастрит (ХАГ) є надзвичайно поширеним у літніх осіб (близько 50 %), що спричинено великою частотою інфекції *H. pylori* серед цієї категорії пацієнтів, а не безпосереднім впливом вікових змін, як вважалося раніше. Ознакою ХАГ є часткова втрата залоз слизової оболонки шлунка, що призводить до гіпохлоргідрії або ахлоргідрії. Поширеність інфекції *H. pylori* у країнах, що розвиваються, є найвищою серед дітей, тоді як у розвинених країнах — серед літніх осіб. Вважається, що наявність *H. pylori* зумовлює зміни в шлунковій мікробіоті (яка зазвичай дуже бідна порівняно з товстим кишечником), пов'язані зі старінням і ризиком розвитку злоякісних новоутворень шлунка [24].

Виразкова хвороба (ВХ) — хронічне захворювання, що супроводжується появою пептичної виразки шлунка і дванадцятипалої кишки. Основними причинами виразок у літніх осіб є інфекція *H. pylori*, застосування НПЗЗ/ацетилсаліцилової кислоти та поліфармація (препарати, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ВХ (антикоагулянти, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та пероральні стероїди)). На відміну від загальної популяції частота захворюваності та смертності від ВХ у літніх осіб

є дуже високими [15]. Виразки шлунка в осіб похилого віку зазвичай бувають більшими і мають тенденцію до виникнення у ВВ шлунка на малій кривизні. До провокувальних фізіологічних змін, пов'язаних зі старістю, належать зменшення кровотоку в ШКТ і секреції ключових компонентів захисних механізмів ШКТ (бікарбонати, муцин та простагландини). Клінічний вияв ВХ у літніх осіб часто нетиповий (близько 70 % випадків), а гостра перфорація виразки шлунка або дванадцятипалої кишки може не супроводжуватися класичними ознаками хімічного перитоніту, що частково пояснюється гіпохлоргідрією у цій віковій групі [8, 29].

Патології кишечника

Основною віковою зміною в тонкому кишечнику є зменшення кількості рецепторів до вітаміну D в епітелії, що призводить до зниження абсорбції кальцію. Окрім того, відбуваються зміни в архітектурі ворсинок, скорочення мієнтеріального нервового сплетення, зниження спланхнічного кровотоку. До основних вік-асоційованих змін товстого кишечника можна віднести зниження чутливості стінок прямої кишки, зменшення тиску в стані спокою та стискання анального каналу, легка затримка з проходженням крізь товсту кишку, ентеральна нейродегенерація (виявлена на моделях тварин), збільшення поширеності дивертикулів [12]. Кишечник бере участь у травленні, всмоктуванні та імунній модуляції, тому зміни в його функціонуванні впливають на загальний стан здоров'я. З віком зростає захворюваність на кишкові хвороби, особливо мальнутриції, хронічний запор і колоректальні злоякісні новоутворення. В основі процесів старіння кишечника лежать ремоделювання складу коменсальної мікробіоти (призводить до зниження вироблення коротколанцюгових жирних кислот, що може спричинити виникнення та прогресування запалення і зниження функції клітин слизової оболонки кишечника), зміни в імунній системі (зниження імунної відповіді слизової оболонки, і, як наслідок, розвиток бактеріальних та вірусних кишкових інфекцій), зміни кишкових стовбурових клітин (зменшення їхньої кількості та зниження функцій, порушення сигнальних шляхів, виникнення новоутворень), порушення епітеліального бар'єра (гіперпроліферація, апоптоз ентероцитів, суттєве збільшення проникності) та зміни в ентеральній нервовій системі (зменшення кількості крипт, зниження моторики і, як наслідок, виникнення запорів). Ці процеси спричиняють локалізовані гастроентерологічні розлади, а також підвищують ризик вік-асоційованих

патологій, таких як хвороба Альцгеймера, зниження когнітивних функцій, ожиріння, інсуліно-резистентність, серцево-судинні розлади, артрит і синдром крихкості [4, 8, 12, 28, 29].

Целякія (глютенова ентеропатія) — це спадкове системне аутоімунне захворювання, що виникає внаслідок постійної непереносимості клейковини (глютену). Класична форма целиакії виявляється синдромом мальабсорбції, що супроводжується хронічною діареєю, дефіцитом мінеральних речовин і втратою маси тіла. Проте у літніх осіб синдром мальабсорбції також може бути наслідком ішемії тонкого кишечника, бактеріального росту та екзокринної недостатності підшлункової залози, що робить діагностику целиакії у літніх пацієнтів зі стеатореєю складним завданням. У багатьох літніх пацієнтів спостерігаються лише позакишкові вияви або симптоми взагалі відсутні. Ці форми називають відповідно атиповою і «тихою» целиакією. Установлено збільшення захворюваності на целиакію серед дорослих за останніх 50 років. Є дані, що целиакія вперше може виникнути у літньому віці, незважаючи на довгу толерантність до глютену в минулому. Як і для багатьох аутоімунних захворювань, жіноча стать є чинником ризику захворювання, але після 65 років частота захворюваності починає знижуватися у жінок і поступово зростає у чоловіків. Дефіцит кальцію та вітаміну D при целиакії призводить до метаболічної хвороби кісток і підвищення ризику переломів, особливо при падінні в старшому віці. Залізодефіцитна анемія наявна у 80 % літніх пацієнтів із целиакією. Якщо є абдомінальні симптоми, то зазвичай вони неспецифічні, виявляються здуттям живота, посиленням метеоризмом і дискомфортом у животі. Неврологічні вияви целиакії, зокрема деменція, атаксія та невропатія, особливо складно діагностувати у літніх осіб через високу поширеність хвороби Альцгеймера, судинної деменції, нестабільності ходи в старшому віці. Діагностичний алгоритм целиакії у літніх осіб такий самий, як і в молодших групах.

Хронічна мезентеріальна ішемія кишечника зазвичай розвивається у пацієнтів із мезентеріальним атеросклерозом. Пацієнти скаржаться на періодичний постпрандіальний біль у животі внаслідок нездатності організму посилити кишковий кровотік, щоб задовольнити потребу в кисні для процесу травлення. У цих пацієнтів може розвинути «харчовий страх», спостерігається втрата маси тіла. Високий показник клінічної підозри має вирішальне значення для встановлення цього діагнозу. Найчутливішими до ішемії є ділянки великих кишкових артерій, селезінчастий згин (верхня брижова артерія) та

ректосигмоїдний вузол (нижня брижова артерія). Діагноз хронічної брижової ішемії підтверджується візуальною демонстрацією повноцінного стенозу в брижових артеріях. Фізичні дані, крім схуднення, зазвичай мінімальні.

Надмірне збільшення кількості бактерій тонкого кишечника — це понад 10^5 – 10^6 організмів/мл в аспіраті тонкої кишки. У літніх осіб цей стан пов'язаний з хронічною діареєю, мальабсорбцією, втратою маси тіла і неправильним харчуванням. Пацієнти з цукровим діабетом, портальною гіпертензією, хронічною нирковою недостатністю, склеродермією та поліміозитом мають більший ризик розвитку цієї патології порівняно зі здоровими пацієнтами.

Запор частіше трапляється у жінок, його поширеність збільшується з віком. Аномалії іннервації товстої кишки можуть відігравати провідну роль у зміні її рухливості, що призводить до затримки товстокишкового транзиту в літніх осіб. Є низка відмінностей між нормальним транзитним запором і СПК. Основною відмінністю між цими двома станами є переважання болю в животі та дискомфорту у літніх осіб при СПК. У літніх осіб запори часто є вторинними і виникають унаслідок побічної дії лікарських препаратів (блокаторів кальцієвих каналів, опіоїдів, НПЗЗ, таблетованих форм заліза, антацидів) або пов'язані з іншими захворюваннями, зокрема ендокринними (гіпотиреоз, гіперкальціємія), неврологічними (хвороба Паркінсона, нейрогенна кишка внаслідок ураження спинного мозку, інсульту), ревматологічними (склеродермія, амілоїдоз) та психологічними (соматизація, депресія) патологіями. Основним і найнебезпечнішим ускладненням запорів у літніх осіб є порушення консистенції випорожнення, що може призвести до стеркоральних виразок та перфорації товстої кишки аж до летального наслідку. Оцінку запору починають з детального анамнезу (у жінок основну увагу приділяють акушерському анамнезу) та пальцевого ректального обстеження.

Дивертикулярна хвороба наявна у 65 % осіб віком понад 65 років. Перебігає безсимптомно у 80–85 % хворих, у решті розвивається симптоматична дивертикулярна хвороба, яка зазвичай виявляється як неспецифічний біль у животі та періодична ректальна кровотеча. У незначній кількості випадків (до 5 %) виникають ускладнення (дивертикуліт, кровотеча, непрохідність, утворення абсцесу, рідше — нориці). Сигмоподібна кишка залучена у 90 % пацієнтів. Дослідження з використанням звичайних рентгенологічних методів обґрунтоване у пацієнтів з підозрою на перфорацію. Використання комп'ютерної

томографії корисне для оцінки дивертикуліту з абсцесом. Колоноскопія є абсолютно безпечною при дивертикулярній хворобі та залишається стандартним методом для заперечення злоякісного новоутворення, що імітує дивертикуліт. Частота випадків злоякісної патології низька.

Синдром подразненої кишки — поширений функціональний розлад ШКТ, який виявляється болем у животі та зміною дефекації за відсутності будь-якої органічної патології. Використання критеріїв, що ґрунтуються на симптомах (Римські критерії), є найчастішим методом діагностики СПК. Поширеність СПК порівнянна в осіб похилого та молодшого віку, але захворюваність на СПК найвища у підлітковому віці та рідко діагностується вперше після 65 років. Хоча симптоми СПК істотно не відрізняються у вікових групах, літні особи з більшою ймовірністю мають саме органічні захворювання ШКТ. Через прийом різноманітних препаратів і наявність супутньої патології у літніх осіб складно діагностувати СПК. Ректальна кровотеча вважається тривожною ознакою, але часто трапляється у пацієнтів із СПК будь-якого віку, тоді як втрата маси тіла і поганий апетит — це симптоми «червоного прапора», які зазвичай мають місце у літніх осіб незалежно від наявності СПК. У чоловіків похилого віку хронічний простатит може імітувати СПК (періодична діарея, виділення слизу під час випорожнення, біль у животі та утруднення процесу евакуації).

Запальне захворювання кишечника — хронічне запальне захворювання ШКТ, представлене двома основними типами: хворобою Крона (ХК) та неспецифічним виразковим колітом (НВК). У дорослих осіб уперше діагностований НВК виявляють частіше, ніж ХК. Порівняно з пацієнтами молодшого віку у літніх осіб спостерігається тенденція до виникнення ізольованого запалення товстої кишки та періанальних нориць. Рідше трапляються ураження тонкої кишки або ВВ ШКТ. Ректальна кровотеча спостерігається частіше, ніж діарея, біль у животі та втрата маси тіла, у разі діагностованої ХК в осіб літнього віку. Хвороба у пацієнтів похилого віку частіше асоціюється із запальним фенотипом на відміну від молодших пацієнтів, у яких переважає структурний і проникаючий характер захворювання. Уперше виявлений НВК серед осіб похилого віку характеризується ураженням лівих відділів кишечника, виявами проктиту та ректальної кровотечі з менш виразним характером болю в животі. Уперше діагностоване ЗЗК у похилому віці може бути пов'язане із меншим запаленням, меншою кількістю ознак хвороби та меншим ступенем прогресування захворювання.

Патологія печінки

Старіння пов'язане з поступовою зміною структури і функції печінки, а також з різними змінами в клітинах печінки, зокрема в синусоїдальних ендотеліальних клітинах. Старіння також може збільшувати ризик виникнення захворювань печінки і відіграє роль несприятливого прогностичного чинника, спричиняючи зростання рівня смертності. Кровообіг печінки поступово зменшується з віком, тому у літніх осіб спостерігається зменшення загального об'єму печінки та маси функціональних клітин. Синтез альбуміну зазвичай не порушується. Вміст загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів високої густини в крові в печінці поступово збільшується зі старінням, а метаболізм холестерину ліпопротеїнів низької густини знижується на 35 %. Рівень γ -глутамілтранспептидази в сироватці крові та лужної фосфатази підвищується з віком, білірубін у сироватці крові — поступово знижується. Загалом зміни, пов'язані зі старінням (підсилення оксидативного стресу, запальної реакції, прискорене старіння клітин та дисфункція органів, що прогресує), істотно впливають на реакцію клітин печінки на пошкодження та швидкість відновлення [1, 8, 9, 12, 29].

Фіброз печінки є наслідком надмірної реакції відновлення, спричиненої її хронічною травмою. Кінцева стадія фіброзу печінки — цироз, руйнування нормальної архітектури та втрата гепатоцитів, що перешкоджає печінці успішно підтримувати синтетичну та метаболічну функції. Старіння розглядають як чинник ризику прогресування фіброзу на тлі гепатиту С і поганого прогнозу при алкогольному гепатиті. Дані щодо зв'язку між фіброзом печінки та старінням у загальній популяції суперечливі.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) представлена стеатозом (накопичення зайвого жиру в печінці) і неалкогольним стеатогепатитом, що супроводжується запаленням унаслідок пошкодження клітин печінки. Поширеність НАЖХП серед осіб похилого віку становить, за різними даними, 35–72 %. Старіння, яке супроводжується абдомінальним ожирінням і надмірним вісцеральним жиром, спричинює інсулінорезистентність (ІР) та підвищену секрецію прозапальних цитокінів, що призводить до збільшення ризику НАЖХП. При ІР секреція вільних жирних кислот посилюється внаслідок ліполізу в жирових тканинах, тоді як синтез нейтрального жиру в печінці — за рахунок збільшеного захоплення вільних жирних кислот. До молекулярних механізмів накопичення надлишкового жиру в печінці та пошкодження

печінкових клітин унаслідок старіння належать посилене утворення активних форм кисню, пошкодження ДНК, активація синтезу нейтрального жиру, зменшення довжини теломер, зниження активності процесів автофагії, посилення М1-запальних реакцій макрофагів і активація шляхів ядерного фактора-кВ.

Захворювання печінки, пов'язані зі зловживанням алкоголю, набувають більшого поширення серед літніх осіб через збільшення випадків зловживання алкоголю (13 % — серед чоловіків, 8 % — серед жінок) унаслідок соціальної ізоляції, розлучення чи депресії. Здатність метаболізувати алкоголь у літніх осіб знижується через зменшення активації метаболічних ферментів, а концентрація етанолу в крові підвищується за рахунок зменшення об'єму розподілу води. Крім того, ризик алкогольної інтоксикації може зростати внаслідок зміни метаболізму алкоголю при прийомі препаратів, що метаболізуються печінкою. Нікотинамід-адениновий динуклеотид утворюється в процесі метаболізму етанолу, що збільшує синтез жирних кислот з нейтральним жиром і пригнічує мітохондріальне β -окиснення. Це призводить до утворення жирової печінки. Зі старінням функція мітохондрій знижується. Якщо наявні супутній діабет або метаболічний синдром, то утворення жирової печінки прогресуватиме. Підвищена секреція ФНП- α клітинами Купфера внаслідок оксидативного стресу прискорює прогресування жирової печінки до стеатогепатиту. Такі чинники можуть пришвидшити появу цирозу печінки шляхом активізації трансформації зірчастих клітин печінки у міофібробласти. Клінічні симптоми алкогольного захворювання печінки в осіб похилого віку схожі з такими молодших вікових груп, але поширеність ускладнень вища, ніж в інших вікових групах. Серед пацієнтів віком понад 60 років із захворюванням печінки, пов'язаним зі зловживанням алкоголю, близько 79 % мають алкогольний цироз печінки, з них 40 % — алкогольний гепатит. Рівень смертності хворих на алкогольний гепатит становить 15–25 %. Старіння пов'язане з поганим прогнозом у хворих з алкогольним гепатитом. Алкоголь також прискорює прогресування хронічного гепатиту, спричиненого вірусом гепатиту В і С (HCV), НАЖХП та гемохроматозу. В інфікованих вірусом гепатитом С та В споживання алкоголю може спричинити прогресування цирозу печінки та збільшити ризик виникнення гепатоцелюлярної карциноми. У пацієнтів з ожирінням, що часто трапляється серед літніх осіб, вживання алкоголю збільшує накопичення надлишків жиру в печінці та погіршує ураження печінки. Оскільки етанол і більшість лікарських засобів метаболізуються

цитохромом Р450-монооксигенази в печінці, пацієнти літнього віку з алкогольними захворюваннями печінки та поліфармацією мають вищий ризик гепатоксичності внаслідок взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Холестатичними захворюваннями печінки є первинний біліарний і первинний склерозувальний холангіт (ПСХ) — хронічні захворювання, які трапляються у дорослих осіб будь-якого віку. Їхні симптоми не відрізняються у різних вікових групах, але смертність, пов'язана із захворюванням печінки, переважає у літніх осіб. Із осіб похилого віку із ПСХ 70 % мають ЗЗК, симптоми якого зазвичай передують клінічному вияву захворювання печінки. Випадки холангіокарциноми дещо частіше трапляються в старшій віковій групі. Імуноглобулін G4-асоційований холангіт часто асоціюється з автоімунним панкреатитом і фіброзом, характеризується підвищеним рівнем IgG4 у сироватці крові та інфільтрацією IgG4-позитивних плазматичних клітин у жовчних протоках і тканинах печінки. На відміну від ПСХ імуноглобулін G4-асоційований холангіт не асоціюється із ЗЗК. Це захворювання трапляється переважно у пацієнтів літнього віку та має сприятливий віддалений прогноз після адекватної реакції на імуносупресивне лікування.

Патологія підшлункової залози

Основною зміною з віком, що відбувається у підшлунковій залозі, є зниження секреції інсуліну, пов'язане з резистентністю до інсуліну, тоді як екзокринна функція здебільшого не порушується з віком [12].

Хронічний панкреатит (ХП) — запальне захворювання підшлункової залози, що прогресує та призводить до незворотних морфологічних змін. Процес відбувається повільно (протягом багатьох років) і характеризується періодичними епізодами загострення. Порівняно з молодшими пацієнтами в осіб похилого віку причинами ХП набагато рідше є залежність від алкоголю та нікотину або генетичні мутації. У пацієнтів літнього віку ХП асоціюється зі збільшенням частоти псевдоцист, ендокринною недостатністю і відсутністю болю з початку захворювання [14].

Фізіологічні зміни з віком як причина побічних явищ лікарських засобів

Фізіологічні зміни в організмі внаслідок старіння впливають на формування відмінностей у метаболізмі лікарських засобів у пацієнтів різного віку. Так, з віком змінюється склад тіла (збільшується вміст жиру в організмі, зменшується відсоток води та м'язової маси), зменшується кровопостачання

печінки і нирок, як наслідок, зменшується їхній розмір, знижується синтез білків та ферментів, зокрема деяких клітинних рецепторів, які є місцем зв'язування окремих препаратів, та білків-транспортних. Наявність синдрому крихкості може збільшувати виразність вікових змін. Кліренс препарату через метаболізм у печінці та виведення нирками є найбільш клінічно значущим фармакокінетичним параметром для визначення дози препарату в літніх осіб. Зазвичай літні пацієнти мають знижений нирковий кліренс препарату порівняно з молодшою віковою групою, у них сповільнюється метаболізм першої фази в печінці, а за наявності синдрому крихкості — також метаболізм другої фази. Поліпрагмація і взаємодія лікарських засобів, особливо у печінці та нирках, також змінюють кліренс лікарських засобів та збільшують ризик побічних реакцій. Результатом асоційованих з віком порушень може бути уповільнення перетворення проліків на їхні активні метаболіти, зміна концентрації вільного препарату внаслідок недостатнього зв'язування з білками, синтез яких знижений. Сучасні дані свідчать про те, що з віком не відбувається клінічно значущих змін в абсорбції перорального препарату в літніх осіб, але біодоступність препаратів, які вводять крізь зонд для ентерального харчування, може значно змінюватися залежно від розміщення зонда (до або після пілоричного відділу) [19]. У ряді випадків вікові фізіологічні зміни унеможливають екстраполяцію даних клінічних випробувань за участю молодих пацієнтів на пацієнтів похилого віку внаслідок невідповідності співвідношення користі та ризику від призначень залежно від дози або схеми введення.

Побічні явища лікарських засобів з боку шлунково-кишкового тракту

Пацієнтам літнього віку із захворюваннями ШКТ часто призначають медикаментозну терапію, але велика частота коморбідних захворювань у цієї категорії населення зумовлює необхідність додаткового призначення лікарських засобів для корекції інших патологічних станів, окрім порушень ШКТ. Так, у перспективному дослідженні в Нідерландах 94,2 % пацієнтів літнього віку (середній вік — 82,3 року) приймали більше одного препарату, а 73,3 % призначили 4 препарати і більше [27]. Схожі дані отримано в дослідженні L. B. Pereira, та співавт.: поширеність використання препаратів для ШКТ серед бразильського населення була вдвічі вищою серед осіб похилого віку порівняно з особами віком 20–59 років (14,4 % проти 7,1 % у жінок та 8,9 % проти 4,2 % у чоловіків відповідно), наявність

двох хронічних захворювань або більше в загальній популяції збільшувала призначення таких лікарських засобів до 16,2 %. Використання лише одного лікарського засобу для корекції порушень ШКТ зафіксовано лише у 7,3 % (95 % довірчий інтервал (ДІ) 4,8–10,7) літніх осіб, тоді як серед пацієнтів віком 20–59 років таких було 20,7 % (95 % ДІ 17,2–24,6), тобто майже втричі більше, а серед осіб без хронічних захворювань — 3,8 % (95 % ДІ 3,4–4,3) [23]. Із осіб похилого віку, які вживали лікарські засоби для лікування захворювань ШКТ, близько 43,0 % повідомили, що також приймають 5 препаратів або більше для корекції інших хронічних станів. Призначення такого різноманіття препаратів, особливо на тлі асоційованих з віком змін, насамперед у печінці та нирках, призводить до суттєвого збільшення ризику розвитку побічних реакцій лікарських засобів у пацієнтів літнього віку з патологією ШКТ. Симптоми з боку ШКТ, які виникають унаслідок прийому препаратів, часто трапляються в геріатричній практиці, але їх часто помилково розглядають як симптоми внутрішньої органічної хвороби, що призводить до недоцільного обстеження та лікування. Більшість гострих кровотеч з ВВ ШКТ, пов'язані з високою смертністю у літніх осіб, у пацієнтів старших вікових груп також асоціюються з гастропатіями внаслідок використання лікарських засобів.

Із лікарських засобів, які призначають літнім особам, найчастіше використовують НПЗЗ, бісфосфонати та кортикостероїди, що призводить до появи різних розладів у ротовій порожнині. Часто НПЗЗ також асоціюються з такими побічними явищами, як гастрит, виразки, перфорації та ентеропатії. Загалом смертність пацієнтів від кровотечі з ВВ ШКТ або перфорації, пов'язаної з використанням НПЗЗ, становить 1 випадок на 5 осіб. Поширеність гастродуоденальних виразок у пацієнтів, які приймають ацетилсаліцилову кислоту в низьких дозах, становить близько 10 %. Близько половини гастродуоденальних уражень слизової оболонки, спричинених НПЗЗ, перебігають безсимптомно, тому, призначаючи цю групу препаратів, слід обов'язково дотримуватися рекомендацій International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Induced Gastropathy-ICON-G [16].

Висновки

Патології ШКТ дуже поширені у пацієнтів похилого віку, що, з одного боку, пов'язано з фізіологічними вік-асоційованими процесами, а з іншого — з наявністю супутніх порушень інших органів

і систем. Тому часто дуже складно диференціювати патологічний стан ШКТ, який потребує вчасного виявлення і призначення лікувально-профілактичних заходів для усунення та корекції, від порушень, пов'язаних лише з віком, які не потребують лікування або терапія яких є лише симптоматичною. Окрім того, зміни функціонально-органічного стану ШКТ спричиняють зникнення типової клінічної картини захворювань у пацієнтів похилого віку, що також утруднює діагностику. Це зумовлює потребу в кращому розумінні того, які патології є поширенішими і які індикатори слід урахувати під час діагностичного пошуку.

В осіб похилого віку слід приділяти особливу увагу призначенню лікарських засобів

з урахуванням фізіологічних особливостей з віком. Унаслідок наявності великої кількості захворювань та хронічних синдромів у літніх осіб поліфармація для поліпшення якості життя та контролю патологічних станів є поширеним явищем. Тому при лікуванні цієї категорії пацієнтів завжди слід оцінити раціональність та необхідність призначення лікарських засобів з урахуванням можливих побічних ефектів і вчасно коригувати терапію для зменшення поліфармації залежно від лабораторних та інструментальних показників з дотриманням чинних рекомендацій, а також з огляду на загальний стан пацієнта, його фізичну і психічну діяльність та якість життя в цілому.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження редактування — О. К.; збір та опрацювання матеріалу, написання тексту — А. Р.

Список літератури

1. Колеснікова О.В., Радченко А.О. Особливості деяких гастроентерологічних захворювань у осіб похилого віку // Сучасна гастроентерол. — 2019. — № 4. — С. 23–35. doi: 10.30978/MG-2019-4-23.
2. Abu-Ghanem S., Chen S., Amin M. R. Oropharyngeal dysphagia in the elderly: Evaluation and prevalence // Curr. Otorhinolaryngol Rep. — 2020. — Vol. 8 (1). — P. 34–42. doi: 10.1007/s40136-020-00258-x.
3. Aburto J. M., Schöley J., Kashnitsky I. et al. Quantifying impacts of the COVID-19 pandemic through life-expectancy losses: a population-level study of 29 countries // Int. J. Epidemiol. — 2022. — Vol. 51 (1). — P. 63–74. doi: 10.3390/ijms23116196.
4. Bashir H., Bawa A., Kumar R. Human microbiome: implication of age and external factors // Human Microbiome. — Springer, Singapore, 2022. — P. 1–26. doi: 10.1007/978-981-16-7672-7_1.
5. Buscarini E., Manfredi G., Brambilla G. et al. GI symptoms as early signs of COVID-19 in hospitalised Italian patients // Gut. — 2020. — Vol. 69 (8). — P. 1547–1548. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321434.
6. Dawoodi S., Dawoodi I., Dixit P. Gastrointestinal problem among Indian adults: evidence from longitudinal ageing study in India 2017–18 // Front Public Health. — 2022. — Vol. 10. — 3075. doi: 10.3389/fpubh.2022.911354.
7. de Sire A., Ferrillo M., Lippi L. et al. Sarcopenic dysphagia, malnutrition, and oral frailty in elderly: a comprehensive review // Nutrients. — 2022. — Vol. 14 (5). — 982. doi: 10.3390/nu14050982.
8. Dumic I., Nordin T., Jecmenica M. et al. Gastrointestinal tract disorders in older age // Can. J. Gastroenterol. — Hepatol. — 2019. — Vol. 2019. doi: 10.1155/2019/6757524.
9. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis // J. Hepatol. — 2022. — Vol. 77 (3). — P. 761–806. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.011.
10. Enslin S., Kaul V. Barrett's esophagus management in the elderly: principles and best practice // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2020. — Vol. 22 (8). — P. 1–7. doi: 10.1007/s11894-020-00774-2.
11. Gatenby P., Bhattacharjee S., Wall C. et al. Risk stratification for malignant progression in Barrett's esophagus: gender, age, duration and year of surveillance // World J. Gastroenterol. — 2016. — Vol. 22 (48). — 10592. doi: 10.3748/wjg.v22.i48.10592.
12. Geriatric Gastroenterology / eds. C.S. Pitchumoni, T.S. Dharmarajan. — 2-nd ed. — Springer Nature, 2021. — 2372 p. doi: 10.1007/978-3-030-30192-7.
13. Hajat C., Stein E. The global burden of multiple chronic conditions: a narrative review // Prev Med. Rep. — 2018. — Vol. 12. — P. 284–293. doi: 10.1016/j.pmedr.2018.10.008.
14. Hirth M., Härtel N., Weiss C. et al. Clinical course of chronic pancreatitis in elderly patients // Digestion. — 2019. — Vol. 100 (3). — P. 152–159. doi: 10.1159/000494349.
15. Hossam M., Abdel-Fattah S., Elkholy S. et al. Acute gastrointestinal bleeding in Egyptian elderly patients: real-life experience // Egyptian Liver Journal. — 2022. — Vol. 12 (1). — P. 1–9. doi: 10.1186/s43066-022-00195-y.
16. Hunt R., Lazebnik L. B., Marakhouski Y. et al. International Consensus on Guiding Recommendations for Management of Patients with Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Induced Gastropathy-ICON-G // Euroasian J. Hepatogastroenterol. — 2018. — Vol. 8 (2). — P. 148–160. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1281.
17. Ishak A., Cherukuri S. V., Diaz G., McCallum R. Dysphagia in the older age setting // OBM Geriatrics. — 2021. — Vol. 5 (3). — P. 174. doi: 10.21926/obm.geriatr.2103174.
18. Januszewicz W., Witczak K., Wieszczny P. et al. Prevalence and risk factors of upper gastrointestinal cancers missed during endoscopy: a nationwide registry-based study // Endoscopy. — 2022. — Vol. 54 (07). — P. 653–660. doi: 10.1055/a-1675-4136.
19. Maher D., Ailabouni N., Mangoni A. A. et al. Alterations in drug disposition in older adults: a focus on geriatric syndromes // Expert Opin. Drug Metab Toxicol. — 2021. — Vol. 17 (1). — P. 41–52. doi: 10.1080/17425255.2021.1839413.
20. Mathews S. C., Izmailyan S., Brito F. A. et al. Prevalence and financial burden of digestive diseases in a commercially insured population // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2022. — Vol. 20 (7). — P. 1480–1487. doi: 10.1016/j.cgh.2021.06.047.
21. Munsterman E. Our aging patients: Are we prepared? // Gastroenterology Nursing. — 2020. — Vol. 43 (4). — P. 320–321. doi: 10.1097/SGA.0000000000000524.
22. Peery A. F., Crockett S. D., Murphy C. C. et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2021 // Gastroenterology. — 2022. — Vol. 162 (2). — P. 621–644. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.017.
23. Pereira L. B., Gonçalves A. M. R. F., Fernandes C. S. E. et al. Use of drugs for gastrointestinal disorders: evidence from National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines // Einstein (Sao Paulo). — 2020. — Vol. 18. — eAO5314. doi: 10.31744/einstein_journal/2020ao5314.

24. Rajilic-Stojanovic M., Figueiredo C., Smet A. et al. Systematic review: gastric microbiota in health and disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2020. — Vol. 51 (6). — P. 582–602. doi: 10.1111/apt.15650.
25. Sang M., Wu T., Zhou X. et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms in Chinese community-dwelling adults with and without diabetes // *Nutrients*. — 2022. — Vol. 14 (17). — 3506. doi: 10.3390/nu14173506.
26. Tisminetzky M., Delude C., Hebert T. et al. Age, multiple chronic conditions, and COVID-19: a literature review // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* — 2022. — Vol. 77 (4). — P. 872–878. doi: 10.1093/gerona/glaa320.
27. Tülnér L. R., Kuper I. M., Frankfort S. V. et al. Discrepancies in reported drug use in geriatric outpatients: relevance to adverse events and drug-drug interactions // *Am. J. Geriatr Pharmacother.* — 2009. — Vol. 7 (2). — P. 93–104. doi: 10.1016/j.amjopharm.2009.04.006.
28. Wang Q., Qi Y., Shen W. et al. The aged intestine: performance and rejuvenation // *Aging and Disease*. — 2021. — Vol. 12 (7). — 1693. doi: 10.14336/AD.2021.0202.
29. Wendt J., Considine C., Kogan M. *Gastrointestinal health // Integrative Geriatric Nutrition*. — Springer, Cham, 2021. doi: 10.1007/978-3-030-81758-9_3.
30. Winston J., Guzman Rojas P., Stocker A. et al. Development of a motility frailty index in patients with gastroparesis // *Gastrointestinal Disorders*. — 2021. — Vol. 3 (2). — P. 78–83. doi: 10.3390/gidisord3020008.
31. Xie Y., Shi L., He X., Luo Y. Gastrointestinal cancers in China, the USA, and Europe // *Gastroenterol. Rep.* — 2021. — Vol. 9 (2). — P. 91–104. doi: 10.1093/gastro/goab010.

O. V. Kolesnikova, A. O. Radchenko

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

Modern view on the age-associated gastrointestinal diseases. Review

The substantial improvement of diagnostic methods, treatment and preventive measures in recent years resulted in the significant increase in life expectancy, which in turn contributed to an increase in the frequency of chronic noncommunicable diseases among elderly patients. Pathological conditions that are related to the gastrointestinal (GI) tract are an extremely common reason for consultations among patients of all ages, but the elderly people are most prone to the development of GI diseases. Available information regarding which GI changes are normal in older age and which ones are pathologic is limited, and the available data is usually contradictory. The diagnostic algorithm in elderly patients with GI symptoms is even more complicated by the frequent presence of concomitant diseases. In addition, the elderly usually have atypical manifestations of the GI disease with subtle symptoms; therefore, doctors who are not familiar with it may not diagnose the disease timely. Drug side effects manifested in the GI tract are also a common phenomenon in elderly patients and they can also change the clinical picture and complicate the diagnosis of GI pathologies. Thus, elderly patients represent a population group among whom effective detection and correct diagnosis of GI diseases become extremely difficult for physicians who are not familiar with the features of age-related changes in the GI tract and peculiarities of GI diseases. Therefore, the expansion of knowledge about the course of GI disorders in this category of patients is absolutely necessary for further improvement of the quality and duration of life of such patients. Our review presents modern data on the prevalence of gastrointestinal tract pathologies, their role in the general morbidity of the population, the most typical disorders of the gastrointestinal tract in elderly patients, the mechanism of drug interactions and side effects of drugs that can cause the development of complications from the GI tract.

Keywords: gastrointestinal diseases, old age, age-associated gastrointestinal changes, side effects of medicines.

Контактна інформація

Колеснікова Олена Вадимівна, д. мед. н., проф., заст. директора з наукової роботи

E-mail: kolesnikova1973@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0001-5606-6621>

Стаття надійшла до редакції 28 жовтня 2022 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Колеснікова О. В., Радченко А. О. Сучасний погляд на вік-асоційовані захворювання шлунково-кишкового тракту. Огляд // Сучасна гастроентерологія. — 2022. — № 5—6. — С. 47—57. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-47>.

Kolesnikova OV, Radchenko AO. Modern view on the age-associated gastrointestinal diseases. Review [in Ukrainian]. *Modern Gastroenterology (Ukraine)*. 2022;5-6:47-57. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-47>.

С. М. Ткач¹, А. Е. Дорофеев², Г. А. Дорофеева³¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ² Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ³ Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова НАМН України, Київ

Сучасні підходи до суті та оцінки кишкового дисбіозу. Огляд

Дисбаланс, дисфункція або порушення кишкової мікробіоти дедалі частіше визнають як індикатор певного захворювання або поганого стану здоров'я. Через складність та індивідуальні варіації в мікробних угрупованнях відсутній золотий стандарт для визначення наявності або ступеня цього дисбалансу чи порушення кишкової мікробіоти, хоча в багатьох дослідженнях це позначають терміном «кишковий дисбіоз». Проблема з визначенням кишкового дисбіозу зумовлена відсутністю чіткого визначення здорової кишкової мікробіоти. Для кваліфікації терміну «кишковий дисбіоз» визначено та застосовано кілька індексів. Згідно з результатами пошуку великого масиву літератури, відомі індекси дисбіозу методологічно можна згрупувати в п'ять категорій: масштабне профілювання бактеріальних маркерів, релевантні методи на основі таксонів, класифікація оточення, випадковий прогноз, комбінована α/β -різноманітність. Наведені методи визначення та кількісної оцінки кишкового дисбіозу успішно фіксують відмінності між кишковою мікробіотою, пов'язаною зі специфічними станами, захворюваннями або втручаннями, а також наявною у здорових осіб або на початку лікування (до втручання). Такі індекси можуть допомогти схарактеризувати захворювання та несприятливі стани, спрогнозувати результати лікування та надати інформацію, відмінну від загальноприйнятих α - та β -оцінок мікробної різноманітності. Слід пам'ятати, що дисбіоз не є чітко визначеним станом і що індекси дисбіозу відрізняються за методологічними та клінічними контекстами, розроблені для різних когорт і опису різноманітних станів. Висвітлено сучасні основні методи та принципи, пов'язані з оцінкою кишкової мікробіоти у клінічному контексті, зокрема застосування індексів дисбіозу, їхній розрахунок та показники в контексті специфічних захворювань і станів. Індекси дисбіозу не є окремим вимірюванням, їх слід інтерпретувати в контексті клінічних даних. Слід пам'ятати, що кишкова мікробіота, що характеризує певне захворювання або втручання, часто змінюється внаслідок порушення таких чинників, як дієта, прийом лікарських препаратів, доступність кисню або імунні реакції. У такому випадку індекси дисбіозу застосовують як діагностичний маркер, але не обов'язково як предиктор захворювання. Значення індексів дисбіозу як простих інструментів для опису відмінностей між різними кишковими мікробними угрупованнями є важливим.

Ключові слова: кишковий дисбіоз, індекси дисбіозу.

Дисбаланс, дисфункцію або порушення кишкової мікробіоти (КМ) дедалі частіше визнають як індикатор певного захворювання або поганого стану здоров'я. Через складність та індивідуальні варіації мікробних угруповань відсутній золотий стандарт для визначення наявності або ступеня зазначеного дисбалансу або порушення КМ, хоча в багатьох дослідженнях це позначають терміном «дисбактеріоз» (правильніше, «дисбіоз»). Проблеми з визначенням кишкового дисбіозу зумовлені також тим, що через індивідуальні варіації у здоровій популяції немає чіткого визначення здорової КМ.

Дисбіоз КМ чітко пов'язаний з численними несприятливими станами, такими як інфекція *Clostridioides difficile* (стара назва *Clostridium difficile*), метаболічний синдром, запальні захворювання кишечника, колоректальний рак, хронічний гепатит, варіабельний імунodefіцит і навіть шизофренія [14, 20, 25, 30, 34, 37, 39, 47]. Дисбіоз також спостерігали в некишкових мікробних угрупованнях, таких як ясна, слизова оболонка ротової порожнини, слина, шкіра волосної частини голови та лоб [17, 22, 40]. Застосування терміна «дисбіоз» досить широке, починаючи від змін окремого виду до порушення цілих мікробних угруповань [35].

Для кваліфікації терміна «кишковий дисбіоз» визначено та застосовано кілька індексів. Такі

індекси можуть допомогти схарактеризувати захворювання і несприятливі стани, спрогнозувати результати лікування та надати інформацію, відмінну від загальноприйнятих α - та β -оцінок мікробної різноманітності. Деякі дослідники застосовували термін «дисбіоз» навіть для станів, пов'язаних із поліпшенням стану здоров'я, наприклад, для результатів лікування цукрового діабету 2 типу метформіном [10]. Оскільки префікс *dys* (грецькою «поганий», «тяжкий» або «розладний») означає несприятливий стан, ми визначаємо дисбіоз як стан, що відрізняється від нормального (здорового). Однак через значні міжіндивідуальні відмінності визначення нормальної або здорової КМ залишається складною проблемою, тому більшість індексів дисбіозу ґрунтуються на порівнянні з КМ здорової особи або зі зразками, використаними як еталони [9]. Слід урахувати, що дисбіоз не є чітко визначеним станом і що індекси дисбіозу відрізняються за методологічними та клінічними контекстами, розроблені для різних когорт та опису різноманітних станів.

Основні методи та принципи, пов'язані з оцінкою КМ у клінічному контексті, недавно були переглянуті [38, 48]. Нижче наведено короткий огляд поточного застосування індексів дисбіозу. Автори намагалися пояснити їхній розрахунок та показники в контексті специфічних захворювань і станів. На нашу думку, це актуально для вибору та використання індексів дисбіозу в майбутніх дослідженнях. Однак можливі причинно-наслідкові зв'язки між дисбіозом кишечника та здоров'ям людини не враховані у жодному з індексів дисбіозу і тому не розглядаються в цьому огляді.

Види показників дисбіозу

Згідно з результатами великого пошуку літератури, відомі індекси дисбіозу (ІД) методологічно можна згрупувати в п'ять категорій: масштабне профілювання бактеріальних маркерів, релевантні методи на основі таксонів, класифікація оточення, випадковий прогноз, комбінована α/β -різноманітність.

Категорія 1: масштабне профілювання бактеріальних маркерів. Масштабне профілювання бактеріальних маркерів визначає дисбіоз КМ шляхом одночасного визначення великої кількості ретельно відібраних видів маркерів або таксонів. Класичним прикладом такого визначення дисбіозу є тест на дисбіоз GA-мар (Genetic Analysis AS, Осло, Норвегія), який є одним із небагатьох комерційних продуктів, призначених для визначення та характеристики дисбіозу КМ [5]. Технологія цього продукту ґрунтується на наборі з 54 зондів, націлених на ген 16S рРНК

(V3-V7) на різних таксономічних рівнях бактерій, охоплюючи шість типів бактерій: *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Tenericutes* і *Verrucomicrobia* (загалом 10 класів бактерій, 36 родів і понад 300 видів). Тест на дисбіоз GA-мар оцінює кожний зразок від 1 до 5 балів (оцінка >2 балів вказує на те, що мікробний профіль відрізняється від обраної референтної популяції і розцінюється як «дисбіоз», тоді як оцінка ≤ 2 розцінюється як «нормбіоз», що вказує на здоровий стан). Крім того, види, на які націлений цей тест, оцінюють від -3 до $+3$ балів, де від'ємне значення вказує на зменшення чисельності порівняно з контрольною популяцією, а додатне — на збільшення чисельності. Деталі підрахунку балів для зразків і таксонів є власністю компанії та відсутні у відкритому доступі.

Тест на дисбіоз GA-мар розроблено на основі зразків від 668 дорослих, зокрема здорових осіб контрольної групи ($n = 297$), пацієнтів із синдромом подразненого кишечника (СПК) ($n = 236$) і пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК) ($n = 135$). Тест підтверджено в незалежних когортах. Він показав наявність кишкового дисбіозу у 73 % пацієнтів із СПК, 70 % хворих на ЗЗК без лікування, 80 % хворих на ЗЗК у стані ремісії та 16 % здорових осіб [5].

Спочатку тест на дисбіоз GA-мар був розроблений та підтверджений для діагностики і прогнозування ЗЗК та СПК, однак у дослідженнях його також застосовували як тест для оцінки кореляції з ефектом різних втручань, зокрема трансплантації фекальної мікробіоти (ТФМ) [8, 32], дієтичних втручань [3, 18, 45], терапії антибіотиками проти фактора некрозу пухлин α (анти-ФНП- α) при неспецифічному виразковому коліті (НВК) [28]. Повідомляється, що показник індексу GA-мар знижувався як після першої, так і після повторної ТФМ [8, 32]. Цей індекс також фіксував реакцію КМ на дієту з низьким вмістом ферментованих олігосахаридів, дисахаридів, моносахаридів і поліолів (FODMAP), що зокрема призвело до підвищення індексу дисбіозу [3, 45]. Показано, що ефект терапії анти-ФНП- α для пацієнтів із НВК частково залежав від складу КМ [28]. Пацієнти, які не відповідали на таке лікування, мали вищий індекс GA-мар, ніж ті, хто реагував. Інше дослідження оцінило інформативність цього індексу для виявлення СПК у хворих із морбідним ожирінням [1]. Порівняли чотири групи суб'єктів: із СПК або без нього та з морбідним ожирінням або без нього. Дисбіоз частіше виявляли у суб'єктів із морбідним ожирінням, ніж у здорових добровольців, незважаючи на наявність або відсутність СПК. Це свідчить про те,

що при використанні тесту на дисбіоз GA-мар слід урахувувати супутні чинники.

Тест на дисбіоз GA-мар також застосовували для оцінки ефекту втрати маси тіла після баріатричного втручання, застосування нехарчових підсолоджувачів (НХП) і при первинному синдромі Шегрена (СШ) [11, 12, 29]. Після баріатричного хірургічного втручання та схуднення ІД підвищувався, також він був прямо пропорційно пов'язаний із прийомом НХП. Крім того, виявлено, що дисбіоз кишечника був більш поширеним при СШ, ніж у здорових осіб контрольної групи.

Деякі індекси на основі тесту GA-мар адаптовані для конкретного застосування. Так, P. G. Fagur і J. Valeur запропонували альтернативний індекс (ADI), який дав змогу диференціювати порушення КМ, спричинені метформіном і НХП, що може індукувати непереносність глюкози [11, 13, 29]. ADI продемонстрував протилежні відповіді до зазначених втручань, тоді як немодифікований тест на дисбіоз GA-мар виявив збільшення кількості балів в обох випадках.

Для кількісної оцінки та прогнозування реакції пацієнтів із СПК на 4-тижневий курс дієти з обмеженням FODMAP на основі тесту GA-мар створено індекс специфічної реакції (RI) [45]. Відповідь визначали як зниження балів тяжкості СПК більше ніж на 50 %. Дослідження показали, що RI для прогнозу результатів лікування був чутливішим, ніж тест на дисбіоз GA-мар, оскільки він був розроблений для врахування лише таксонів, що відрізняються у пацієнтів, які відповідали та не відповідали на лікування.

Категорія 2: релевантні методи на основі таксонів. У великій кількості досліджень для обчислення ІД використовували відповідні таксони. Такі індекси потребують лише великої кількості певних таксонів і широко використовуються в дослідженнях завдяки простоті, особливо за наявності даних про секвенування. Їх легко інтерпретувати та візуалізувати, зазвичай їх розраховують за співвідношенням за чисельністю, відмінностями між чисельністю або методом лінійної регресії на основі достатньої кількості. Показники дисбіозу ґрунтуються на відносній чисельності бактерій, але можливі й інші типи розрахунку [43].

Першим впровадженим тестом був метод D. Gevers та співавт., який нині є найпоширенішим [16]. Відомо, що порушення складу КМ пов'язане з патогенезом ЗЗК [21]. Для кількісної оцінки та визначення зв'язку між КМ та хворобою Крона (ХК), D. Gevers та співавт. порівнювали мікробіоту клубової і прямої кишки

та випорожнення у великій кількості суб'єктів із ХК (n = 447) і здорових осіб контрольної групи (n = 221). У хворих на ХК зареєстровано зменшення кількості бактерій та зміни у складі КМ. Один із бактеріальних родів прямо пропорційно, а інший — обернено пропорційно корелював із ХК. Виявилося також, що цей індекс був обернено пропорційно пов'язаний з різноманіттям видів і позитивно пов'язаний із тяжкістю ХК.

Пізніше ІД D. Gevers та співавт. був модифікований для виявлення інших захворювань і станів. Так, у дослідженні хворих з цирозом J. S. Bajaj та співавт. [2] використовували співвідношення між підсумованою відносною чисельністю таксонів, зменшення яких виявлене в попередніх дослідженнях у пацієнтів із цирозом (*Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* та *Clostridiales XIV*), а також відносною чисельністю раніше ідентифікованих таксонів, асоційованих із цирозом (*Enterobacteriaceae* та *Bacteroidaceae*). Низькі значення індексу Gevers свідчили про дисбіоз. Цей індекс був вищим у здорових осіб контрольної групи порівняно із хворими на цироз печінки і обернено пропорційно корелював з ендотоксином, смертю та органною недостатністю.

У деяких звітах визначено складніші показники дисбіозу. Так, для опису пухлинного навантаження при розвитку колоректального раку G. Nakatsu та співавт. [34] запропонували зведений індекс, що передбачав визначення КМ на кількох ділянках зразків, наприклад, карциноми (випадок 1), карциноми, що прилягає (випадок 2), аденоми (випадок 3) і аденоми, що прилягає (випадок 4). Потім був розроблений ІД, який ураховував відмінності в усіх випадках.

На відміну від комплексних підходів деякі дослідники визначали ІД на основі кількох таксонів. Наприклад, в одному дослідженні для створення ІД у лінійну регресію було залучено лише два відповідних таксони [22], які були тісно пов'язані або з афтозним стоматитом (*Acinetobacter johnsonii*), що рецидивує, або з його відсутністю (*Streptococcus salivarius*). Коефіцієнти цих двох видів використано для лінійної регресії, а ІД розраховували за формулою:

$$ID = 5,35 \cdot [A. johnsonii] - 0,309 \cdot [S. salivarius],$$
 в якій використано відносну чисельність *A. johnsonii* та *S. salivarius* у слизовій оболонці. Цей ІД дав змогу правильно спрогнозувати наявність або відсутність афтозного стоматиту, що рецидивує, у досліджуваних когортах (83 % від загальної кількості випадків).

У деяких простіших дослідженнях використовували співвідношення лише двох типів (*Firmicutes* і *Bacteroidetes*), щоб розрахувати ІД для

опису КМ. Разом ці два типи становлять більшість бактерій людського кишечника і представляють грампозитивну та грамнегативну популяції відповідно. I. B. Jeffery та співавт. [19] застосували співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/V) та успішно виділили дві підгрупи пацієнтів із СПК (з високим і низьким значенням співвідношення F/V). Стратифікація пацієнтів з високою та низькою величиною співвідношення F/V дала змогу ідентифікувати різні типи порушень КМ при СПК порівняно зі здоровими особами контрольної групи з високим значенням співвідношення F/V. Y. Liu та співавт. [26] використали співвідношення F/V для досліджень пацієнтів із цирозом печінки і виявили вищі значення співвідношення у пацієнтів порівняно зі здоровими особами контрольної групи. У пацієнтів із серцевою недостатністю КМ характеризувалася низькою величиною співвідношення F/V та зменшенням різноманітності бактерій, що було пов'язано з клінічним результатом [31]. Крім того, співвідношення F/V корелювало з ожирінням, хоча це потребує додаткового дослідження [6, 42].

Хоча більшість ІД кишечника ґрунтуються на оцінці бактеріального угруповання, Н. Sokol та співавт. [41] визначили ІД як співвідношення чисельності двох типів грибів *Basidiomycota* і *Ascomycota*, оскільки ці два типи відрізнялися за чисельністю у фенотипів, класифікованих як ЗЗК, загострення ЗЗК, ЗЗК у стадії ремісії і здорові особи контрольної групи. Виявлено сильний обернено пропорційний зв'язок між цими філотипами. Індекс чітко розділив зразки, які походили від різних фенотипів, оскільки здорові суб'єкти отримали значно нижчі значення, ніж пацієнти із ЗЗК, а особи із загостренням ЗЗК — значно вищі значення, ніж пацієнти із ЗЗК у стані ремісії.

Категорія 3: класифікація оточення. Класифікація сусідства — це спосіб для кількісної оцінки відхилення дослідних зразків від референтного контрольного набору зразків на основі мікробного складу, оціненого за допомогою матриць відстані або несхожості. Цей метод використовують для вимірювання мікробного дисбіозу у певних осіб порівняно з популяцією здорових осіб контрольної групи. При його застосуванні J. Lloyd-Price та співавт. [27] визначали бал дисбіозу як середнє значення відмінності Брея — Кертіса між досліджуваним зразком і здоровою референтною популяцією (метагеноми без ЗЗК). Цей індекс був розроблений на основі таксономічного або метаболомічного складу зразків за допомогою обчислювальних засобів MetaPhlAn2 і HUMANN2 відповідно [15, 44]. Інструментом є внутрішня нормалізація до загального пулу

таксонів або метаболітів. Щоб визначити, чи є зразок дисбіотичним, встановлено поріг 90 процентилей шкали дисбіозу в зразках без ЗЗК. Отже, значення середньої відстані досліджуваного зразка вище за цей поріг свідчить про дисбактеріоз. Відзначено, що цей ІД може бути різним при фенотипах таких захворювань як СПК, НВК та ХК. E. Montassier та співавт. [33] запропонували тест «CLOUD» для пошуку викидів усередині заданого набору зразків мікробіоти. Хоча тест безпосередньо не призначений для оцінки дисбіозу, log2-трансформована CLOUD-статистика використана як бальна шкала дисбіозу [36]. Досліджуваний зразок вважають дисбіотичним, якщо відстань CLOUD між ним та еталоном більше ніж на два стандартні відхилення (SD), ніж середня відстань CLOUD в межах здорового контрольного набору. CLOUD є непараметричним тестом. Цей тест може виявитися корисним для виявлення менш здорової КМ за різних умов та захворювань порівняно зі здоровим контролем або для оцінки відновлення КМ після ТФМ.

Категорія 4: сліпий forest-прогноз. Машинна обробка алгоритму випадкового forest-прогнозу (імовірність поза пакетом, внутрішня оцінка передбачення продуктивності для зразків, що залишилися поза завантаженням), наповнена даними щодо особливостей КМ у пацієнтів, які страждають на синдром надмірного бактеріального росту (СНБР) у тонкому кишечнику, і здорових осіб контрольної групи запропонована як ІД (іноді позначається як «індекс симптомів») [36]. Цей індекс ґрунтується на чисельності операційної таксономічної одиниці (ОТУ) і варіює від 0 до 1, де значення, що наближаються до 1, вказують на високу ймовірність того, що КМ отримана від пацієнтів із симптомами СНБР [7]. Цей індекс успішно диференціював пацієнтів із СНБР від здорових осіб контрольної групи. Крім того, відзначено, що індекс був пов'язаний з певними характеристиками пацієнта (вік та вживання антибіотиків).

Категорія 5: комбіноване α - та β -різноманіття. Альфа- та бета-різноманітність зазвичай використовують у дослідженнях КМ на основі секвенування. Воно надає загальне описове значення мікробних угруповань. Альфа-різноманіття, застосоване для опису кількості (багатства) унікальних таксонів та їхнього розподілу (рівномірності) всередині КМ, часто вважають біомаркером здоров'я, оскільки низький рівень α -різноманітності у дорослих пов'язаний з маркерами ризику порушення метаболізму і здоров'я [4, 23]. Бета-різноманітність, яку використовують для оцінки відмінностей

у бактеріальному угрупованні між індивідами, також застосовують для оцінки відмінностей між пацієнтами та здоровим контролем. Невдадено проведено дослідження комбінованого α - (індекс Шеннона) і β -різноманіття (дивергенція Дженсена—Шеннона) і запропоновано ІД для пацієнтів із *Clostridioides difficile*, які отримували ТФМ [37]. Цей індекс зазвичай варіює від 0 до 5. У здорових осіб контрольної групи значення індексу становлять від 0 до 1, а у пацієнтів із дисбіозом >1 . Величина індексу становила 0,922 при диференціації зразків калу до та після проведення ТФМ.

Застосування показників дисбіозу

Наведені методи визначення та кількісної оцінки кишкового дисбіозу успішно фіксують відмінності між КМ, пов'язаною зі специфічними станами, захворюваннями або втручаннями, а також наявною у здорових осіб або на початку лікування (до втручання).

Масштабне профілювання вимірює велику групу бактеріальних маркерів для оцінки відмінності зразка від здорового контролю. Тест на дисбіоз GA-тар спеціально розроблено для діагностики ЗЗК та СПК. Він отримав широке поширення. Однак при його використанні слід урахувати супутні чинники, наприклад, ожиріння, щоб уникнути хибних висновків [1]. Відповідні модифіковані ІД, такі як ADI або RI, є модифікаціями тесту на дисбіоз GA-тар, адаптованими для конкретної мети.

Методи на основі таксонів також були розроблені, щоб бути більш специфічними для оцінки захворювання. Відповідні таксони можна легко ідентифікувати за будь-яких умов, вони легко адаптуються до різних захворювань або станів. Ці методи є зручною альтернативою індексу GA-тар, якщо доступні дані секвенування останнього покоління, такі як 16S rRNA або метагеномне секвенування. Розроблено відповідний таксонний ІД у великій вибірці, згодом підтвердженої в когорті пацієнтів із ХК. Решта індексів набагато менш перевірені і часто використовуються для пояснення того набору даних, для якого вони були розроблені. Таким чином, спеціально обрані таксони можуть бути відсутніми в інших дослідженнях через відмінності у техніці секвенування, статистичного аналізу,

індивідуальні відмінності та наявність супутніх чинників.

Метод класифікації оточення використовують матриці відстані або несхожості, щоб кількісно визначити, чи відрізняється суттєво дослідний зразок від здорового контролю. Розрахунок цим методом ІД — це простий спосіб, щоб за допомогою різних статистичних методів розрізнити дисбіотичні та недисбіотичні зразки.

Випадковий (сліпий) прогноз є популярним вибором для дослідників, які використовують методи машинного навчання для великих і складних наборів біологічних даних, таких як секвенування КМ. Найчастіше застосовують для диференціації хворих із СНБР від здорових пацієнтів.

Комбінована α - та β -різноманітність кількісно визначає різницю між зразками КМ від пацієнтів та донорів для ТФМ. Однак необхідні додаткові підтвердження, оскільки чітко не визначено, що таке дисбіотичні та недисбіотичні зразки.

Висновки

Для характеристики кишкової мікробіоти у пацієнтів з різними захворюваннями або станами успішно застосовують кілька індексів дисбіозу. Вони можуть мати важливе значення для оцінки різних захворювань та ефективності їхнього лікування. Однак слід наголосити, що наявність дисбіозу, оцінена за певним показником, не означає, що дисбіоз є причиною цього захворювання. Фактично, КМ, що характеризує певне захворювання або втручання, часто змінюється внаслідок порушення таких чинників, як дієта, прийом лікарських препаратів, доступність кисню або імунні реакції. У такому випадку ІД застосовують як діагностичний маркер, але не обов'язково як предиктор захворювання. Труднощі з визначенням загальних принципів для оцінки дисбіозу значною мірою пояснюються величезними відмінностями між здоровими особами, що призводить до відсутності чіткого визначення «нормальної» КМ. Слід наголосити, що індекси дисбіозу не є окремими вимірюваннями і мають інтерпретуватися в контексті клінічних даних, але значення індексів дисбіозу як простих інструментів для відмінностей між різними кишковими мікробними угрупованнями, є важливим.

Конфлікту інтересів немає.

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

Список літератури

1. Aasbrenn M., Valeur J., Farup P.G. Evaluation of a faecal dysbiosis test for irritable bowel syndrome in subjects with and without obesity // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 2018. — 78. — P. 109–113. <https://doi.org/10.1080/00365513.2017.1419372>.
2. Bajaj J.S., Heuman D.M., Hylemon P.B. et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications // *J. Hepatol.* — 2014. — 60. — P. 940–947. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.019>.
3. Bennet S.M.P., Böhn L., Störsrud S. et al. Multivariate modelling of faecal bacterial profiles of patients with IBS predicts responsiveness to a diet low in FODMAPs // *Gut.* — 2018. — 67. — P. 872–881. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313128>.
4. Brahe L.K., Le Chatelier E., Prifti E. et al. Dietary modulation of the gut microbiota—a randomised controlled trial in obese postmenopausal women // *Br. J. Nutr.* — 2015. — 114. — P. 406–417. <https://doi.org/10.1017/S0007114515001786>.
5. Casén C., Vebø H.C., Sekelja M. et al. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2015. — 42. — P. 71–83. <https://doi.org/10.1111/apt.13236>.
6. Castaner O., Goday A., Park Y.M. et al. The gut microbiome profile in obesity: a systematic review // *Int. J. Endocrinol.* — 2018. — 2018. — P. 1–9. <https://doi.org/10.1155/2018/4095789>.
7. Chen L., Reeve J., Zhang L., Huang S., Wang X., Chen J. GMPR: a robust normalization method for zero-inflated count data with application to microbiome sequencing data // *Peer J.* — 2018. — 6. — e4600. <https://doi.org/10.7717/peerj.4600/>.
8. El-Salhy M., Hausken T., Hatlebakk J.G. Increasing the dose and/or repeating faecal microbiota transplantation (FMT) increases the response in patients with irritable bowel syndrome (IBS) // *Nutrients.* — 2019. — 11. — 1415. <https://doi.org/10.3390/nu11061415>.
9. Falony G., Joossens M., Vieira-Silva S. et al. Population-level analysis of gut microbiome variation // *Science.* — 2016. — 352. — P. 560–564. <https://doi.org/10.1126/science.aad3503>.
10. Farup P.G., Aasbrenn M., Valeur J. Separating «good» from «bad» faecal dysbiosis — evidence from two cross-sectional studies // *BMC Obes.* — 2018. — 5. — 30. <https://doi.org/10.1186/s40608-018-0207-3>.
11. Farup P.G., Lydersen S., Valeur J. Are nonnutritive sweeteners obesogenic? Associations between diet, faecal microbiota, and short-chain fatty acids in morbidly obese subjects // *J. Obes.* — 2019. — 4608315–26. <https://doi.org/10.1155/2019/4608315>.
12. Farup P.G., Valeur J. Changes in faecal short-chain fatty acids after weight-loss interventions in subjects with morbid obesity // *Nutrients.* — 2020. — 12. — P. 802–814. <https://doi.org/10.3390/nu12030802>.
13. Ferrannini E. The target of metformin in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2014. — 371. — P. 1547–1548. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1409796>.
14. Forslund K., Hildebrand F., Nielsen T. et al. MetaHIT Consortium. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota // *Nature.* — 2015. — 528. — P. 262–266. <https://doi.org/10.1038/nature15766>.
15. Franzosa E.A., McIver L.J., Rahnavard G. et al. Species-level functional profiling of metagenomes and metatranscriptomes // *Nat. Methods.* — 2018. — 15. — P. 962–968. <https://doi.org/10.1038/s41592-018-0176-y>.
16. Gevers D., Kugathasan S., Denson L.A. et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease // *Cell. Host Microbe.* — 2014. — 15. — P. 382–392. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.02.005>.
17. Huang S., Li R., Zeng X. et al. Predictive modeling of gingivitis severity and susceptibility via oral microbiota // *ISME J.* — 2014. — 8. — P. 1768–1780. <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.32>.
18. Hustoft T.N., Hausken T., Ystad S.O. et al. Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol. Motil.* — 2017. — 29. — e12969. <https://doi.org/10.1111/nmo.12969>.
19. Jeffery I.B., O'Toole P.W., Öhman L. et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species specific alterations in faecal microbiota // *Gut.* — 2012. — 61. — P. 997–1006. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301501>.
20. Jørgensen S.F., Træseid M., Kummén M. et al. Altered gut microbiota profile in common variable immunodeficiency associates with levels of lipopolysaccharide and markers of systemic immune activation // *Mucosal Immunol.* — 2016. — 9. — P. 1455–1465. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.18>.
21. Khor B., Gardet A., Xavier R.J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease // *Nature.* — 2011. — 474. — P. 307–317. <https://doi.org/10.1038/nature10209>.
22. Kim Y.J., Choi Y.S., Baek K.J. et al. Mucosal and salivary microbiota associated with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Microbiol.* — 2016. — 16. — P. 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0673-z>.
23. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J. et al. MetaHIT Consortium. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers // *Nature.* — 2013. — 500. — P. 541–546. <https://doi.org/10.1038/nature12506>.
24. Levy M., Kolodziejczyk A.A., Thaiss C.A., Elinav E. Dysbiosis and the immune system // *Nat. Rev. Immunol.* — 2017. — 17. — P. 219–232. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.7>.
25. Ley R.E., Tumbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity // *Nature.* — 2006. — 444. — P. 1022–1023. <https://doi.org/10.1038/4441022a>.
26. Liu Y., Jin Y., Li J. et al. Small bowel transit and altered gut microbiota in patients with liver cirrhosis // *Front. Physiol.* — 2018. — 9. — 470. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00470>.
27. Lloyd-Price J., Arze C., Ananthakrishnan A.N. et al. IBD MIB Investigators. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases // *Nature.* — 2019. — 569. — P. 655–662. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1237-9>.
28. Magnusson M.K., Strid H., Sapnara M. et al. Anti-TNF therapy response in patients with ulcerative colitis is associated with colonic antimicrobial peptide expression and microbiota composition // *J. Crohns Colitis.* — 2016. — 10. — P. 943–952. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw051>.
29. Mandl T., Marsal J., Olsson P., Andréasson K. Severe intestinal dysbiosis is prevalent in primary Sjögren's syndrome and is associated with systemic disease activity // *Arthritis Res Ther.* — 2017. — 19. — 237. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1446-2>.
30. Manichanh C., Borruel N., Casellas F., Guarner F. The gut microbiota in IBD // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — 9. — P. 599–608. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.152>.
31. Mayerhofer C.C.K., Kummén M., Holm K. et al. Low fibre intake is associated with gut microbiota alterations in chronic heart failure // *ESC Hear Fail.* — 2020. — 7. — P. 456–466. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12596>.
32. Mazzawi T., Lied G.A., Sangnes D.A. et al. The kinetics of gut microbial community composition in patients with irritable bowel syndrome following fecal microbiota transplantation // *PLoS One.* — 2018. — 13. — e0194904–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194904>.
33. Montassier E., Al-Ghalith G.A., Hillmann B. et al. CLOUD: a non-parametric detection test for microbiome outliers // *Microbiome.* — 2018. — 6. — 137. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0514-4>.
34. Nakatsu G., Li X., Zhou H. et al. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis // *Nat. Commun.* — 2015. — 6. — P. 30–32. <https://doi.org/10.1038/ncomms9727>.
35. Olesen S.W., Alm E.J. Dysbiosis is not an answer // *Nat. Microbiol.* — 2016. — 1. — 16228. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.228>.
36. Saffouri G.B., Shields-Cutler R.R., Chen J. et al. Small intestinal microbial dysbiosis underlies symptoms associated with functional gastrointestinal disorders // *Nat. Commun.* — 2019. — 10. — 2012. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09964-7>.
37. Santiago M., Eysenbach L., Allegretti J. et al. Microbiome predictors of dysbiosis and VRE decolonization in patients with recurrent *C. difficile* infections in a multi-center retrospective study // *AIMS Microbiol.* — 2019. — 5. — P. 1–18. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2019.1.1>.
38. Sarangi A.N., Goel A., Aggarwal R. Methods for studying gut microbiota: a primer for physicians // *J. Clin. Exp. Hepatol.* — 2019. — 9. — P. 62–73. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.04.016>.

39. Shen Y., Xu J., Li Z. et al. Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: a cross-sectional study // *Schizophr. Res.* — 2018. — 197. — P. 470—477. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.01.002>.
40. Soares R.C., Camargo-Penna P.H., De Moraes V.C.S. et al. Dysbiotic bacterial and fungal communities not restricted to clinically affected skin sites in dandruff // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* — 2016. — 6. — 157. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00157>.
41. Sokol H., Leducq V., Aschard H. et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD // *Gut.* — 2017. — 66. — P. 1039—1048. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310746>.
42. Sze M.A., Schloss P.D. Looking for a signal in the noise: revisiting obesity and the microbiome // *mBio.* — 2016. — 7:e01018—16. <https://doi.org/10.1128/mBio.01018-16>.
43. Thorsen J., Brejnrod A., Mortensen M. et al. Large-scale benchmarking reveals false discoveries and count transformation sensitivity in 16S rRNA gene amplicon data analysis methods used in microbiome studies // *Microbiome.* — 2016. — 4. — 62. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0208-8>.
44. Truong D.T., Franzosa E.A., Tickle T.L. et al. MetaPhlAn2 for enhanced metagenomic taxonomic profiling // *Nat. Methods.* — 2015. — 12. — P. 902—903.
45. Valeur J., Småstuen M.C., Knudsen T., Lied G.A., Røseth A.G. Exploring gut microbiota composition as an indicator of clinical response to dietary FODMAP restriction in patients with irritable bowel syndrome // *Dig. Dis. Sci.* — 2018. — 63. — P. 429—436. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4893-3>.
46. 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. — 11. — P. 1—11.
47. Wang J., Wang Y., Zhang X. et al. Gut microbial dysbiosis is associated with altered hepatic functions and serum metabolites in chronic hepatitis B patients // *Front. Microbiol.* — 2017. — 8. — 2222. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02222>.
48. Wei S., Bahl M.L., Baunwall S.M.D., Hvas C.L., Licht T.R. Determining gut microbial dysbiosis: a review of applied indexes for assessment of intestinal microbiota imbalances // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2021. — 87. — e00395—21. <https://doi.org/10.1128/AEM.00395-21>.

S. M. Tkach¹, A. E. Dorofeev², G. A. Dorofeeva³

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

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

³ SI «D. F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine», Kyiv

Modern approaches to the essence and assessment of gut dysbiosis. Review

An imbalance, dysfunction, or disruption of the gut microbiota (GM) is increasingly recognized as an indicator of certain disease or poor health. Due to the complexity and individual variation in microbial communities, there is no gold standard for determining the presence or degree of this imbalance or disruption of the gut microbiota, although many studies refer to it as gut dysbiosis. The problem with the definition of intestinal dysbiosis is caused by the lack of a clear definition of a healthy intestinal microbiota. Several indices have been defined and applied to qualify the term «gut dysbiosis». According to the results of an extensive literature search, known indices of dysbiosis (ID) can be methodologically grouped into five categories: large-scale profiling of bacterial markers, relevant taxon-based methods, environmental classification, random prediction, combined α/β -diversity. These methods for identifying and quantifying gut dysbiosis successfully capture differences between GM associated with specific conditions, diseases, or interventions, as well as that present in healthy individuals or at baseline (before intervention). Such indices can help to characterize diseases and adverse conditions, predict treatment outcomes, and provide information different from conventional alpha and beta estimates of microbial diversity. It should be kept in mind that dysbiosis is not a well-defined condition and that indices of dysbiosis differ in methodological and clinical contexts, developed for different cohorts and to describe a variety of conditions. Current basic methods and principles related to the assessment of GM in a clinical context are highlighted, including the current use of dysbiosis indices, their calculation and indicators in the context of specific diseases and conditions. Dysbiosis indices are not separate measurements and should be interpreted in the context of clinical data. It should be remembered that the GM that characterizes a particular disease or intervention often changes due to disturbances in factors such as diet, medication, oxygen availability, or immune responses. In this case, ID is used as a diagnostic marker, but not necessarily as a predictor of the disease. However, the value of dysbiosis indices as simple tools to describe the differences between different gut microbial communities is important.

Keywords: intestinal dysbiosis, dysbiosis indices.

Контактна інформація

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

Стаття надійшла до редакції 20 квітня 2022 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Ткач С. М., Дорофеев А. Е., Дорофеева Г. А. Сучасні підходи до суті та оцінки кишкового дисбіозу. Огляд // *Сучасна гастроентерологія.* — 2022. — № 5—6. — С. 58—64. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-58>.

Ткач SM, Dorofeev AE, Dorofeeva GA. Modern approaches to the essence and assessment of gut dysbiosis. Review [in Ukrainian]. *Modern Gastroenterology (Ukraine).* 2022;5-6:58-64. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-58>.

Н. Б. Губергіц¹, Н. В. Беляєва¹, К. Ю. Ліневська²¹ Медичний центр «Медікап», Одеса² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Ранні уявлення про харчування, травлення, захворювання шлунково-кишкового тракту та їхнє лікування: від Салернської школи до Рокітанські та Вірхова

Салернська медична школа була спадкоємицею традицій античної медицини. У «Салернському кодексі здоров'я», пам'ятці середньовічної медицини та фармації, висвітлено властивості харчових продуктів, плодів, рослин та їхню лікувальну дію. Праця написана за звичаєм того часу — у віршах, тому що поради у віршованій формі краще запам'ятовуються. Гаспаре Азеллі (Gaspere Aselli, 1581—1626) — міланський хірург-анатом. Його праця, присвячена дрібним судинам (молочним венам) кишечника, була опублікована у 1622 р., коли існували значні розбіжності щодо того, як кров переміщується від серця, а також щодо механізму перенесення рідини зі шлунково-кишкового тракту в інші органи. Представники ятроматематичної школи стверджували, що фізіологічні явища слід розглядати як фіксовані послідовності законів фізики. Наприклад, шлунок уявляли як механічний млин, відповідальний за подрібнення його вмісту до хімусу. Єзуїтський абат Ладзаро Спалланцані (Lazzaro Spallanzani, 1729—1799) був професором фізики і математики у коледжі San Carlo у Модені. Він провів багато унікальних наукових досліджень, зокрема шлункової секреції у різних тварин, і дійшов висновку, що перетравлення їжі є хімічним процесом, який залежить від травної сили слини та властивостей шлункового соку. Його визначення, що травлення є не гниттям, а активним процесом, стало значним кроком уперед, оскільки його попередники вважали це пасивним процесом. Визнання ролі патологічної анатомії для встановлення причини та сутності захворювань стало наступним великим кроком у вивченні шлунково-кишкового тракту. Першу інформацію про зв'язок між порушенням структури і функцій надав Т. Bonet у праці «Sepulchretum» у 1679 р., згодом її доповнили G. Morgagni (1682—1771), J. Cruveilhier (1791—1873) і К. фон Рокітанські (1804—1878). Особливо детальні описи численних випадків (понад 30 тис. лише К. фон Рокітанські) містили інформацію, яка давала змогу зрозуміти зв'язок між симптомами і даними автопсії. Р. Вірхов розширив спостереження за межами органа, ураженого хворобою, розробивши клітинну теорію патологічних процесів.

Ключові слова: Салернська школа, Гаспаре Азеллі, ятроматематична школа, Ладзаро Спалланцані, Рокітанські, Вірхов

Продовжуємо розповідь про історію вивчення травлення і захворювань шлунково-кишкового тракту.

Салернська медична школа була спадкоємицею традицій античної медицини. У «Салернському кодексі здоров'я», пам'ятці середньовічної медицини та фармації, висвітлено властивості харчових продуктів, плодів, рослин та їхню лікувальну дію. Праця написана за звичаєм того часу — у віршах, тому що поради у віршованій формі краще

запам'ятовуються. Багато з них не втратили свого значення і нині [1]. «Головні правила їди: // Якщо ти до їжі не звик, завадить їжа, // Усі незвичні речі, питво, чужинські страви; // Риб та плодів уникай, а також постійних сп'янінь. // Пий після всякої їжі, щоб вона тобі не зашкодила, — // Всякий, хто може, дотримуватися цих приписів зобов'язаний. // Якщо немає спраги, не пий і не їж, якщо відчуваєш ситість. // Спрага і голод, але в міру — справді добрий засіб, // якщо ж надмірні вони, то нерідко і обтяжують. // Думай, припускаючи питво, — потім жити ти будеш здоровим.»

Гаспаре Азеллі (Gaspere Aselli, 1581–1626) — міланський хірург-анатом (рис. 1, праворуч). Його праця, присвячена дрібним судинам (молочним венам) кишечника, була опублікована у 1622 р. (рис. 1, ліворуч), коли існували значні розбіжності щодо того, як кров переміщується від серця, а також щодо механізму перенесення рідини зі шлунково-кишкового тракту в інші органи. Гіпотеза Галена, що печінка є кровотворним органом, «царицею черевної порожнини», призвела до думки, що молочні судини фактично переносять лімфу (кишкову рідину) до печінки, де вона перетворюється на кров. Деякі школи, які підтримували працю В. Гарвея (1578–1657), присвячену циркуляції крові (1628), вважали, що кров, яка утворилася в печінці, потім розподіляється серцем по всьому організму.

Ятроматематична школа стверджувала, що фізіологічні явища слід розглядати як фіксовані послідовності законів фізики. Наприклад, шлунок представляли як механічний млин, відповідальний за подрібнення його вмісту до хімусу. Giorgio Baglivi (1668–1706) (рис. 2, вгорі зліва) був учнем М. Мальпігі та завідувачем кафедри медичної теорії в коледжі Della Sapienza у Римі. G. Baglivi вважав, що шлунок є резервуаром, який має м'язи для подрібнення їжі, що сприяє травленню. Крім захоплення механікою, він був проникливим ученим і в 1700 р. першим визначив відмінності між гладенькою та пошматованою м'язовою тканиною. Погляди Baglivi збігалися з думкою неаполітанського математика Giovanni Alfonso Borelli (1608–1679) (див. рис. 2, внизу зліва), який дотримувався механістичної концепції організму людини, зокрема щодо травлення. У своїх ятроматематичних тезах (вгорі праворуч) G. A. Borelli зазначав, що всі функції людини можна інтерпретувати на підставі фізичних принципів, використовуючи алегорію пістонів, барабанів, гир та з'єднань (див. рис. 2, задній план). Відомий історик XX ст. Garisson вважав, що представники ятроматематичної школи «розширювали медичну алегорію настільки, що розділяли людську машину на незліченну кількість машин меншого розміру, асоціюючи зуби з ножицями, грудну клітку з ковальськими міхами, шлунок з колбою, внутрішні органи і залози з фільтрами, а серце із системою водопостачання». Archibald Pitcairn (1652–1713) (див. рис. 2, вгорі праворуч), який здобув освіту в Лейдені, світило медичної школи Единбурга, був затятим захисником ятроматематичної концепції і мало цікавився механікою травлення. Однак він аналізував питання, чому під час травлення не відбувається самоперетравлення шлунка.



Рис. 1. Гаспаре Азеллі та обкладинка його праці, присвяченій молочним судинам кишечника [3]

Єзуїтський абат Ладзаро Спалланцані (Lazaro Spallanzani, 1729–1799) (рис. 2, вгорі праворуч) був професором фізики і математики у коледжі San Carlo у Модені. Він провів багато унікальних наукових досліджень. Так, виявлена ним властивість кажанів орієнтуватися в темряві (див. рис. 3, вгорі зліва) навела його на думку, що вони мають звукову спрямовальну систему. Крім цього, він провів важливі дослідження шлункової секреції у різних тварин і дійшов висновку, що перетравлення їжі є хімічним процесом, що залежить від травної сили слини та властивостей шлункового соку. Визначення Л. Спалланцані, що травлення не гниттям, а активним процесом, стало значним кроком уперед, оскільки його попередники вважали це пасивним процесом. У співпраці з професором Bassiano Carminati (1750–1830) з Павії та хіміком Giovanni Scopoli



Рис. 2. Giorgio Baglivi, Giovanni Alfonso Borelli, його ятроматематичні тези, Archibald Pitcairn (пояснення у тексті) [3]

(1723—1788) Л. Спалланцані зміг визначити, що шлунковий сік, отриманий від корови, містить «чисту воду, трохи мильних та желатинових тваринних речовин... і шлунковий сік виразно забарвлює настоянку геліотропу в червоний колір», маючи на увазі наявність кислоти.

Джон Хантер (John Hunter, 1728—1793) з Лондона був одним із перших учених-хірургів, який досліджував структуру та функції різних органів. Залишив після смерті понад 50 тис. анатомічних препаратів. Друг Хантера художник Джошуа Рейнольдс (Sir Joshua Reynolds, 1723—1792 рр.) написав його портрет (див. рис. 3, внизу зліва), точно відобразивши риси обличчя хірурга, у якого на той час розвинулася нестабільна стенокардія. Ідеї Хантера про фізіологію травлення висвітлено в його книзі «Observations on Certain Parts of the Animal Oeconomy» (Лондон, 1786), перекладеній італійською мовою анатомом та хірургом Антоніо Скарпа (Antonio Scarpa, 1752—1832). Думки, відображені в цій книзі, стали підставою для напружених відносин між Хантером і Спалланцані, який апелював до божественної концепції своєї теорії травлення. Їхні розбіжності щодо наявності або відсутності кислоти в шлунку та необхідності тепла під

час процесу травлення були зрештою розв'язані у формі полемічного листа (див. рис. 3, задній план), адресованого на ім'я Leopoldo Caldani та опублікованого в Мілані у 1788 р. Мабуть, обмежена кількість хімічних методів, доступних для обох, призвела до непорозуміння, згодом розв'язаного за взаємною згодою.

Визнання ролі патологічної анатомії для встановлення причини та сутності захворювань стало наступним великим кроком у вивченні шлунково-кишкового тракту. Першу інформацію про зв'язок між порушенням структури і функцій надав Т. Bonet у праці «Sepulchretum» у 1679 р., згодом її доповнили G. Morgagni (Падуа, 1682—1771) (рис. 4, внизу праворуч), J. Cruveilhier (Париж, 1791—1873) (див. рис. 4, вгорі зліва) і К. фон Рокітанські (K. Rokitsansky, Відень, 1804—1878) (див. рис. 4, внизу зліва). Особливо детальні описи численних випадків (понад 30 тис. лише К. фон Рокітанські) містили інформацію, яка давала змогу зрозуміти зв'язок між симптомами і даними автопсії. Таким чином, клініцисти змогли передбачити патологічний процес, який є основою хвороби. Німецький лікар, патологоанатом, гістолог, фізіолог Р. Вірхов (R. Virchow, 1821—1902) (див. рис. 4,

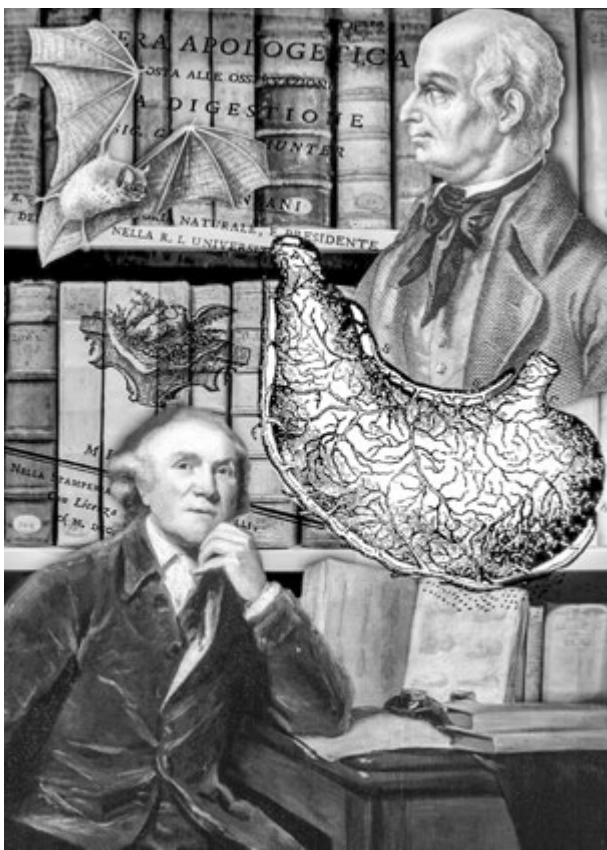


Рис. 3. Ладзаро Спалланцані та Джон Хантер (пояснення у тексті) [3]



Рис. 4. Видатні морфологи XVII—XIX ст. (пояснення у тексті) [3]

вгорі справа) розширив спостереження за межі органа, ураженого хворобою, розробивши клітинну теорію патологічних процесів. Ретельний аналіз спостережень G. Morgagni свідчить про те, що, можливо, він перший, хто описав велику

кількість результатів автопсії новоутворень підшлункової залози.

Отже, ми наблизилися до початку XX ст., коли вивчення травлення та розвиток гастроентерології відбувалися швидкими темпами.

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. Гольева Н.В. Медицина и искусство. — Донецк: Издатель Заславский А. Ю., 2012. — 240 с.
2. Думанский Ю. В., Губергриц Н.Б. Панкреатология в искусстве. — Донецк: Лебедь, 2013. — 252 с.
3. Modlin I.M., Kidd M. The paradox of the Pancreas: from Wirsung to Whipple. — Hannover: Politzki Print Productions, 2004. — 430 p.

N. B. Gubergits¹, N. V. Byelyayeva², K. Y. Linevska²

¹ Medical Center *Medikap*, Odesa

² Bogomolets National Medical University, Kyiv

Early concepts of nutrition, digestion, diseases of the gastrointestinal tract and their treatment: from the Schola Medica Salernitana to Rokitansky and Virchow

The Schola Medica Salernitana and «The Salernitan Rule of Health» are monuments of medieval medicine and pharmacy. The Schola Medica Salernitana inherited the traditions of ancient medicine. «The Salernitan Rule of Health» examines the properties of various foods, fruits, and plants and their therapeutic effects. The work was written according to the custom of that time — in verse, because advice given in poetic form is better memorized.

Gaspere Aselli (1581—1626) was a Milanese anatomist and surgeon. When his work on the lactiferous vessels of the intestine was published (1622), there was considerable controversy about how blood moved away from the heart as well as the mechanism by which fluid was transferred from the digestive tract to other organs. The Iatromathematical School claimed that physiological events should be seen as fixed sequences of physical laws. For example, the stomach was seen as a mechanical mill that turned the food into chyme. The Jesuit abbot Lazzaro Spallanzani (1729—1799) was a professor of physics and mathematics at the College of San Carlo in Modena. Throughout his life, he conducted a great deal of unique scientific research. He did important studies on gastric secretion in various animals and concluded that the digestion of food is a chemical process dependent on the digestive power of saliva and the dissolving properties of gastric juice. His definition that digestion is not putrefaction but an active process was a significant advance since his predecessors considered it a passive process. Recognition of the role of pathological anatomy in establishing the cause and nature of diseases was the next big step in the study of the gastrointestinal tract. The first definite information about the correlation between structural and functional disorders was provided by T. Bonet in his work «Sepulchretum» in 1679, later expanded and supplemented by G. Morgagni (1682—1771), J. Cruveilhier (1791—1873), and K. Rokitansky (1804—1878). Detailed descriptions of numerous cases (more than 30.000 from Rokitansky alone) provided information to understand the relationship between symptoms and autopsy data. In the 19th century, R. Virchow took his observations beyond the organ that was sick and came up with a cellular theory of pathological processes.

Keywords: Schola Medica Salernitana, Gaspere Aselli, Iatromathematical School, Lazzaro Spallanzani, Rokitansky, Virchow.

Контактна інформація

Губергриц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., пров. гастроентеролог клініки

E-mail: profnbg@ukr.net. <http://orcid.org/0000-0003-3655-9554>

Стаття надійшла до редакції 30 червня 2022 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 Салернської школи до Рокітанського та Вірхова // Сучасна гастроентерологія. — 2022. — № 5—6. — С. 65—68. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-65>.

Gubergits NB, Byelyayeva NV, Linevska KY. Early concepts of nutrition, digestion, diseases of the gastrointestinal tract and their treatment: from the Schola Medica Salernitana to Rokitansky and Virchow [in Ukrainian]. Modern Gastroenterology (Ukraine). 2022;5-6:65-68. <http://doi.org/10.30978/MG-2022-5-65>.

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 ясним 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 англійськомовного 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.slovyk.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 опублікованих статей можливий на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0.

Детальніше з редакційною політикою та умовами публікації в журналі можна ознайомитися на сайті <http://sgastro.com.ua> в розділі «Про журнал».

Статті надсилати на адресу:

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

E-mail: vitapol3@gmail.com

Зразки дублювання джерел англійською мовою

Стаття

Губергриц Н. Б., Беяева 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.

Gubergits 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. 46–70.

Fadieienko GD, Solomentseva TA. Modern approaches to the treatment of functional bowel disorders with constipation [in Ukrainian]. Modern Gastroenterology. 2020;1:46-70. <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 холециститу. — 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» на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0;
- 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)