

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ВАРВАРИНЕЦЬ АНТОНІНА ВАСИЛІВНА

УДК: УДК 616.34-002-071-085

ДИСЕРТАЦІЯ

Клініко-патогенетичні особливості діагностики та лікування позакишкових проявів
у хворих на неспецифічний виразковий коліт

14.01.02- внутрішні хвороби

I2 Охорона здоров'я та соціальне забезпечення

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і
текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

А.Варваринець . Антоніна ВАРВАРИНЕЦЬ

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор Іван ЧОПЕЙ

Ужгород – 2026

АНОТАЦІЯ

Варваринець А.В. Клініко-патогенетичні особливості діагностики та лікування позакишкових проявів у хворих на неспецифічний виразковий коліт. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 «Внутрішні хвороби». Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет», МОН України, Ужгород, 2026.

Дисертаційна робота присвячена вивченню особливостей діагностики позакишкових проявів (ПЗКП) у хворих на виразковий коліт (ВК) та розробці диференційованих методів їх лікування.

На клінічній базі кафедри внутрішньої та сімейної медицини з курсами інструментальної діагностики навчально-наукового інституту післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки Державного вищого навчального закладу (ДВНЗ) «Ужгородський національний університет» проведено обстеження та лікування 207 хворих з виразковим колітом (ВК), які перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Ужгородська міська багатoproфільна клінічна лікарня» Ужгородської міської ради ВП «Клінічна лікарня планового лікування», в гастроентерологічному відділенні КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» Закарпатської обласної ради (ЗОР), а також були під диспансерним спостереженням за місцем проживання у гастроентерологів, сімейних лікарів, дільничних терапевтів за 2015-2026 рр.

Наукове дослідження виконано у три етапи. На I етапі визначено загально-клінічні особливості ВК у обстежуваних хворих, а також оцінено частоту позакишкових проявів (ПЗКП) у обстежуваних пацієнтів. На I етапі наукового дослідження хворих з ВК розподілили на дві групи залежно від наявності чи відсутності ПЗКП при ВК: в 1 групу (вони склали основну групу обстежених пацієнтів) віднесено 167 хворих на ВК, в яких захворювання, окрім ураження кишечника, також мало позакишкові прояви. 2 групу склали 40 хворих на ВК (група порівняння), у котрих захворювання проявлялось тільки ураженням кишечника, без

ПЗПК. Серед обстежуваних 1 групи чоловіків було 112 (67,1 %), жінок – 55 (32,9 %). Середній вік становив $52,8 \pm 7,6$ років. Серед обстежених 2 групи чоловіків було 16 (40,0 %), жінок 24 (60,0 %). Середній вік становив $44,3 \pm 6,1$ рік. У контрольну групу ввійшло 30 практично здорових осіб (чоловіків було 18 (60,0 %), жінок – 12 (40,0 %). Середній вік складав $50,7 \pm 5,5$ років.

На II етапі наукового спостереження для детального аналізу клініко-патогенетичних особливостей ВК відібрано хворих із найбільш частими ПЗКП при ВК, їх дані порівнювали з даними пацієнтів 2 групи. При цьому хворих 1 групи поділено на підгрупи, а саме: в 1.1 підгрупу ввійшли пацієнти з ВК та ураженням опорно-рухового апарату (периферичний артрит, сакроілеїт, анкілозуючий спондилоартрит – $n=51$); в 1.2 підгрупу ввійшли пацієнти з ВК та зниженням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ПЗ) – $n=48$.

На III етапі наукового дослідження для проведення специфічного лікування при ВК відібрано лише пацієнтів із ПЗКП 1.1 підгрупи, 1.2 підгрупи.

Аналіз отриманих даних вказує, що у 80,7 % хворих з ВК мають місце різного характеру ПЗКП захворювання, і лише в 19,3 % випадків хворих ВК проявляється ізольованим ураженням товстої кишки (ТК). Найбільш частим ПЗПК при ВК є ураження органів травної системи (зниженням зовнішньосекреторної функції ПЗ, первинний склерозуючий холангіт, жовчнокам'яна хвороба та метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки) – у 38,3 % обстежених, а також ураження суглобів (периферичний артрит, сакроілеїт, анкілозуючий спондилоартрит) – у 30,5 % ($p<0,01$). Ураження очей та шкіри виявлено достовірно рідше, а саме – у 12,6 % та у 13,2 % обстежених з ВК ($p<0,01$). Ураження серцево-судинної системи (ділятаційна кардіоміопатія), ураження нервової системи (периферична полінейропатія), а також хронічний гломерулонефрит діагностовано лише у 5,4 % обстежених з ВК ($p<0,001$).

У хворих 2 групи діагностовано переважно легкий ступінь тяжкості ВК (у 67,5 % випадків – $p<0,001$), в пацієнтів 1 групи із клінічними ознаками ПЗКП при ВК діагностовано переважно середній ступінь тяжкості захворювання (у 55,1 % випадків – $p<0,01$). Важкий ступінь перебігу ВК на 27,9 % частіше діагностовано у хворих 1 групи.

Характерною клінічною симптоматикою для ВК у обстежуваних пацієнтів обох груп була наявність больових відчуттів, що виявлено у 100,0 % обстежених обох груп, а також наявність домішки крові та слизу у калових масах. У хворих 1 групи достовірно частіше встановлено діарею від 5 до 10 разів (до 62,3 % хворих – $p<0,01$), тоді як у хворих 2 групи частіше встановлено збільшення частоти акту дефекації до 5 разів на добу (у 62,5 % обстежених хворих – $p<0,01$).

При колоноскопичному (КС) дослідженні у хворих 1 групи встановлена більша протяжність ураження ТК, а саме – у 31,1 % хворих з ПЗКП при ВК встановлено тотальне ураження ТК, а в 47,9 % пацієнтів – ураження попереково-ободової кишки у поєднанні із ураженням низхідного відділу ТК, тоді як у хворих 2 групи частіше діагностовано ізольоване ураження прямої кишки (у 60,0 % пацієнтів – $p<0,001$).

Характерною візуальною ознакою ураження ТК при КС у обстежуваних нами пацієнтів була наявність ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки (СО), її гіперемія та набряк, контактна кровоточивість. При цьому ендоскопічна активність ВК у хворих 1 групи достовірно відповідала 2 ступеню (у 46,7 % пацієнтів – $p<0,01$), тоді як у хворих 2 групи частіше встановлено 1 ст. активності (у 65,0 % обстежених – $p<0,01$).

Морфологічний аналіз у всіх обстежуваних нами пацієнтів підтвердив діагноз ВК. Проте у хворих 1 групи частіше діагностовано ерозії та виразки, а також крипт-абсцеси на фоні набряку та фібротичних змін у СО ТК. Інфільтрація клітинними елементами у пацієнтів 1 групи частіше відповідала середньому та посиленому рівню, тоді як у хворих 2 групи – середньому та слабкому. При цьому інфільтрація переважала нейтрофілами, фібробластами, макрофагами, лімфоцитами та еозинофілами, особливо у хворих із ПЗКП при ВК.

Аналіз кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки (ТК) на II етапі наукового дослідження вказує на зменшення кількості *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, а також *E.coli* з нормальними ферментативними властивостями у хворих обох груп із ВК порівняно з такими показниками в обстежених контрольної групи. Це супроводжувалось збільшенням кількості патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, що набула агресивних властивостей в обох групах хворих з ВК. Слід

зазначити, що у хворих 1.1 підгрупи достовірно встановлено дисбіоз товстої кишки III ст. (у 52,9 % хворих – $p < 0,05$), тоді як в пацієнтів 1.2 підгрупи та 2 групи – дисбіоз товстої кишки II ст. (у 52,1 та у 45,0 % обстежених відповідно – $p < 0,05$).

Показник фекального кальпротектину (ФКП) у всіх обстежуваних хворих із ВК був вищим за такий показник у контрольної групи і вказував на виражені запальні зміни у ТК у цих пацієнтів. Максимальне відхилення від норми у рівні ФКП встановлено у пацієнтів 1.1 підгрупи (його збільшення на $848,06 \pm 1,74$ мкг/л порівняно з даними контрольної групи – $p < 0,0001$).

На порушення бар'єрної функції кишечника вказує збільшення рівня зонуліну та $\alpha 1$ -антитрипсину у сироватці крові та калі із максимально вираженими змінами у пацієнтів із ВК та ПЗКП захворювання. Більш виражене збільшення показника зонуліну визначено саме у фекаліях із максимальним відхиленням від норми у пацієнтів 1.1 підгрупи (його збільшення на $197,54 \pm 0,71$ нг/мл порівняно з даними контрольної групи ($p < 0,001$)). Найнижчі рівні зонуліну у калі встановлено у пацієнтів 2 групи (підвищення його показника лише до $111,17 \pm 0,95$ нг/мл – $p < 0,001$). Найвищі показники $\alpha 1$ -антитрипсину виявлено також в пацієнтів 1.1 підгрупи (збільшення його рівня у калі – до $42,07 \pm 0,23$ мг/дл при нормі $13,69 \pm 0,15$ мг/дл у контрольної групи ($p < 0,01$)).

Для оцінки зовнішньосекреторної спроможності ПЗ у хворих з ВК використано визначення рівня ФЕ-1. У хворих 1.2 підгрупи підтверджено ХП із вираженим зниженням зовнішньосекреторної функції ПЗ, а саме – зменшення рівня ФЕ-1 до $62,04 \pm 2,55$ мкг/г при нормі $325,93 \pm 9,81$ мкг/г у контрольної групи – $p < 0,0001$. Також слід зазначити, що у всіх хворих з ВК діагностовано зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ.

У хворих з ВК та ПЗКП захворювання діагностовано дефіцит вітаміну D₃, тоді як в обстежених 2 групи встановлено недостатність вітаміну D₃ у сироватці крові. Найнижчі показники 25(OH)D у сироватці крові діагностовано у пацієнтів 1.1 підгрупи (зменшення його рівня до $8,27 \pm 0,15$ нг/мл при нормі $42,17 \pm 0,21$ нг/мл – $p < 0,001$).

Аналіз даних біоімпедансометрії дослідження вказує на виражений дефіцит м'язової маси у хворих з ВК із максимально вираженими змінами у пацієнтів жіночої статі 1.1 підгрупи (зменшення до $21,18 \pm 0,30$ кг при нормі $31,55 \pm 0,46$ кг у жінок контрольної групи ($p < 0,01$). Максимальне зменшення кісткової маси виявлено у пацієнтів також 1.1 підгрупи, а саме – у чоловіків до $7,33 \pm 0,23$ % та до $6,89 \pm 0,22$ % у жінок при нормі $12,85 \pm 0,26$ % у чоловіків та $11,15 \pm 0,24$ % у жінок контрольної групи – $p < 0,01$. Отже, при ВК діагностовано виражений дефіцит м'язової, кісткової та жирової маси в організмі, що більш виражено у пацієнтів при ПЗКП захворювання.

Отримані дані статистичного аналізу вказують на те, що ступінь важкості ВК, особливо при його ПЗКП, залежить від вираженості дисбіозу ТК, а також порушення бар'єрної функції кишечника. ЗСН ПЗ, а також зниження рівня вітаміну D₃ негативно впливають на перебіг ВК, а зміна компонентного складу тіла (зниження його м'язової та кісткової маси), що винакає на фоні синдрому мальабсорбції та мальдигестії, також негативно впливають на перебіг ВК і корелюють із ступенем важкості захворювання.

На III етапі наукового спостереження для проведення специфічного лікування при ВК відібрано лише пацієнтів із ПЗКП 1.1 підгрупи та 1.2 підгрупи, у яких в анамнезі відсутній прийом біологічної терапії для лікування ВК. Лікування хворих з ПЗКП при ВК здійснено відповідно до вимог уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, ВК)», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 90 від 11.02.2016 р. Всім пацієнтам призначено замісну ферментну терапію із використанням індивідуально підібраних доз поліферментного препарату, залежно від вираженості зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ. Хворим 1.2 підгрупи призначено пожиттєвий прийом замісної поліферментної терапії. Базисна терапія (БТ) на III етапі наукового дослідження також включала прийом препарату вітаміну D₃ протягом 2 місяців. Хворих розподілено на підгрупи, залежно від методу призначеного лікування, спрямованого на зменшення активності ВК, а саме: пацієнти 1.1 А підгрупи (n=17) та 1.2 А підгрупи (n=16) отримували тофацитиніб по 10 мг на добу внутрішньо протягом 52 тижнів під систематичним контролем

загального аналізу крові та лейкоцитарної формули (один раз на тиждень), а також показників функціонального стану печінки. Пацієнти 1.1 В підгрупи (n=17) та 1.2 В підгрупи (n=16) отримували адаліумаб за схемою протягом 52 тижнів. Пацієнти 1.1 С підгрупи (n=17) та 1.2 С підгрупи (n=16) як базисне лікування ВК отримували будесонід також протягом 52 тижнів.

Проведена диференційована терапія позитивно вплинула на вираженість клінічних симптомів ВК у пацієнтів із його ПЗКП. Встановлено зменшення інтенсивності та вираженості больової симптоматики, нормалізацію частоти акту дефекації. Слід відзначити більш швидке зменшення інтенсивності клінічних симптомів у підгрупах пацієнтів, що отримували тофацитиніб та адаліумаб.

Об'єктивним критерієм оцінки лікування в обстежених нами пацієнтів було проведення КС. Встановлено зменшення протяжності ураження СО ТО, а також інтенсивності запальних та ерозивно-виразкових змін. Ендоскопічна активність ВК після курсу лікування у хворих на фоні прийому тофацитинібу та адаліумабу була мінімальною, тоді як у пацієнтів 1.1 С та 1.2 С підгруп частіше встановлено 2 ст. активності (у 47,0 % та у 50,0 % обстежених відповідно).

Переоцінка тяжкості захворювання після проведеного лікування вказує на виражені позитивні зміни на фоні диференційованого лікування у хворих з ВК. В жодного хворого після комплексного лікування із використанням тофацитинібу та адаліумабу не виявлено важкий ступінь ВК, а виявлено достовірне збільшення кількості пацієнтів із легким ступенем тяжкості ВК (до 75,0%-76,5 % обстежених 1.2 А та 1.1 А підгруп та до 68,7%-70,6 % у пацієнтів 1.2 В та 1.1 В підгруп відповідно – $p<0,001$). Ці зміни супроводжувалися зменшенням кількості хворих із середнім ступенем важкості ВК. Отже, група хворих із ВК – це пацієнти, що вимагають особливого підходу щодо діагностики для раннього виявлення ПЗКП захворювання і підбору специфічного лікування.

Наукова новизна одержаних результатів. Доповнено наукові знання про особливості перебігу позакишкових проявів у хворих на виразковий коліт. Розширено відомості про зміну зовнішньосекреторної функції ПЗ та її вплив на компонентний склад тіла у хворих з позакишковими проявами при виразковому коліті. Уперше

доведено зв'язок між зміною рівня зонуліну у сироватці крові та калі, що вказує на порушенням бар'єрної функції кишечника та формуванням ревматологічних позакишкових проявів при ВК. Уперше встановлено залежність між зміною рівня вітаміну D₃ у сироватці крові та зниженням кісткової і жирової маси у хворих з ураженням суглобів при ВК. Уперше доведено взаємозв'язок між зміною показника α 1-антитрипсину у сироватці крові та калі і вираженістю дисбіозу ТК у хворих з ПЗКП при ВК. Уперше доведено взаємозв'язок між вираженістю дисбіозу ТК та порушенням компонентного складу тіла на фоні ЗСН та гіповітамінозу вітаміну D₃ у хворих з ПЗКП при ВК. Уперше запропоновано диференційоване лікування, що включає індивідуально підібрану поліферментну терапію у поєднанні з препаратом вітаміну D₃ та прийом тофоцитинібу для хворих з ураженням суглобів та адалімумабу для пацієнтів із ЗСН ПЗ при ВК.

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтовано необхідність оцінки показника ІМТ для прогнозування змін трофологічного статусу у хворих з ПЗКП при ВК. Встановлено доцільність визначення рівня фекальної еластази-1 (ФЕ-1) для оцінки ЗСН ПЗ у хворих з ВК та проведення її корекції. Виявлена інформативність визначення рівня вітаміну D₃ у сироватці крові для прогнозування порушень кісткової тканини при ПЗКП у хворих з ВК. Виявлено необхідність визначення рівня зонуліну в сироватці крові та калі для оцінки ступеня порушення бар'єрної функції кишечника у хворих з ПЗКП при ВК. Аргументовано доцільність оцінки ступеня дисбіозу ТК для прогнозування зміни рівня α 1-антитрипсину й порушення бар'єрної функції кишечника у хворих з ПЗКП при ВК. Доведена ефективність призначення тофацитинібу для зменшення активності запального процесу у хворих з ураженням суглобів при ЗЗК. Обґрунтована доцільність комплексного лікування, що включає індивідуально підібрану поліферментну терапію у поєднанні з препаратом вітаміну D₃ на фоні курсового прийому адалімумабу, для хворих із ЗСН ПЗ при ВК,

Ключові слова: запальні захворювання кишечника (виразковий коліт); позакишкові прояви (ревматологічні, ураження шкіри, очей); хронічний панкреатит (зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози); трофологічний статус; дисбіоз товстої кишки; бар'єрна функція кишечника; діагностика (фекальний

кальпротектин, фекальна еластаза-1, зонулін, $\alpha 1$ -антитрипсин)); лікування (тофациніб, адаліумаб, будесонід, месалазин, вітамін D₃, полімерфентний препарат).

ANNOTATION

Varvarynets A.V. Clinicopathogenetic Features of Diagnostic and Treatment of Patients with Extraintestinal Manifestations of Nonspecific Ulcerative Colitis. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.02 “Internal Medicine”. State University “Uzhhorod National University”, Ministry of Education and Science of Ukraine, Uzhhorod, 2026.

The dissertation is devoted to studying the features of the diagnostic of extraintestinal manifestations (EIMs) of ulcerative colitis (UC), and the development of differentiated methods of their treatment.

The study was conducted at the clinical base of the Department of Internal and Family Medicine with courses of instrumental diagnostics of the Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education and Pre-University Training of the State University “Uzhhorod National University”. In the course of the study, 207 patients with ulcerative colitis (UC) were examined and treated. They were on inpatient treatment in the Therapeutic Department of the Municipal Non-Commercial Enterprise (MNE) “Uzhhorod City Multidisciplinary Clinical Hospital” of Uzhhorod City Council, its subdivision “Clinical Hospital of Planned Treatment”, Gastroenterology Department of the Municipal Non-Profit Enterprise “Transcarpathian Regional Clinical Hospital Named After Andrii Novak” of the Transcarpathian Regional Council (TRC), and were also under dispensary observation at the place of residence by gastroenterologists, family doctors, and district therapists in 2015-2026.

The scientific study was carried out in three stages. At the first stage of the scientific study, the general clinical features of UC in the examined patients were determined, and the frequency of extraintestinal manifestations (EIMs) in the examined patients was assessed. At the first stage of the scientific study, patients with UC were divided into two groups depending on the presence or absence of EIMs of UC: 167 patients with UC complicated by extraintestinal manifestations were included in group 1 (they constituted the main group of the examined patients). Group 2 consisted of 40 patients (comparison group) with UC manifested only by intestinal lesions, without EIMs. Among the examined group 1, there

were 112 males (67.1%) and 55 females (32.9%). The average age was 52.8 ± 7.6 years. Among the examined group 2, there were 16 males (40.0%) and 24 females (60.0%). The average age was 44.3 ± 6.1 years. The control group included 30 practically healthy individuals (18 males (60.0%) and 12 females (40.0%)). The average age was 50.7 ± 5.5 years.

At the second stage of scientific observation, patients with the most frequent EIMs of UC were selected for a detailed analysis of the clinical and pathogenetic features of UC, and their data were compared with patients in group 2. At the same time, patients in group 1 were divided into subgroups, namely: subgroup 1.1 included patients with UC and damage to the musculoskeletal system (peripheral arthritis, sacroiliitis, ankylosing spondylitis – $n = 51$); subgroup 1.2 included patients with UC and decreased pancreatic exocrine function – $n = 48$.

At the third stage of the scientific study, only patients with EIMs from subgroups 1.1 and 1.2 were selected for specific treatment of UC.

Analysis of the obtained data indicates that 80.7% of patients with UC have various types of EIMs, and only in 19.3% of cases of patients UC is manifested by isolated lesions of the colon. The most frequent EIMs in UC is damage to the digestive system (decreased pancreatic exocrine function, primary sclerosing cholangitis, cholelithiasis and metabolic-associated fatty liver disease) in 38.3% of the examined patients, as well as damage to the joints (peripheral arthritis, sacroiliitis, ankylosing spondylitis) in 30.5% ($p < 0.01$). Eye and skin lesions were found significantly less often, namely in 12.6% and 13.2% of the examined UC patients ($p < 0.01$). Cardiovascular system damage (dilated cardiomyopathy), nervous system damage (peripheral polyneuropathy), and chronic glomerulonephritis were diagnosed in only 5.4% of those examined with UC ($p < 0.001$).

Patients of group 2 were predominantly diagnosed with a mild degree of UC (in 67.5% of cases – $p < 0.001$), while patients of group 1 with clinical signs of EIMs in UC, were predominantly diagnosed with moderate degree of severity (in 55.1% of cases – $p < 0.01$). Severe UC was diagnosed 27.9% more often in patients of group 1.

The characteristic clinical symptoms of UC in the examined patients of both groups were the presence of pain, which was detected in 100.0% of the examined patients of both

groups, as well as the presence of blood and mucus in the feces. In patients of group 1, diarrhea was 5 to 10 times more often detected (in up to 62.3% of patients – $p < 0.01$), while in patients of group 2, an increase in the frequency of defecation up to 5 times a day was more often detected (in 62.5% of the examined patients – $p < 0.01$).

During colonoscopy (CS), patients in group 1 had a greater extent of colonic involvement, namely, in 31.1% of UC patients with EIMs, total colonic involvement was detected, and in 47.9% of patients, transverse colon involvement combined with involvement of the descending colon, while in patients in group 2, isolated rectal involvement was more frequently diagnosed (in 60.0% of patients – $p < 0.001$).

A characteristic visual sign of colon damage during CS in the examined patients was the presence of erosive-ulcerative lesions of the mucous membrane (mucosa), its hyperemia, edema and contact bleeding. At the same time, the endoscopic activity of UC in patients of group 1 reliably corresponded to the 2nd degree (in 46.7% of patients – $p < 0.01$), while in patients of group 2, the 1st degree of activity was more often established (in 65.0% of the examined – $p < 0.01$).

Morphological analysis in all examined patients confirmed the diagnosis of UC. However, erosions and ulcers, as well as crypt abscesses against the background of edema and fibrotic changes in the colon mucosa were more often diagnosed in patients of group 1. Infiltration with cellular elements in patients of group 1 was more often mild and severe, while in patients of group 2 it was mild and weak. At the same time, infiltration was dominated by neutrophils, fibroblasts, macrophages, lymphocytes and eosinophils, especially in UC patients with EIMs.

The analysis of the quantitative and qualitative composition of the colonic microflora at stage II of the scientific study indicates a decrease in the number of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, and *E. coli* with normal enzymatic properties in patients of both groups with UC compared to such indicators in the examined control group. This was accompanied by an increase in the number of pathogenic and conditionally pathogenic microflora that acquired aggressive properties in both groups of patients with UC. It should be noted that in patients of subgroup 1.1, dysbiosis of the colon of the III degree was reliably established. (in 52.9% of patients – $p < 0.05$), while in patients of subgroup 1.2 and group 2 dysbiosis

of the colon of the II degree was found (in 52.1 and 45.0% of the examined, respectively – $p < 0.05$).

The Fecal Calprotectin (FCP) level in all examined patients with UC was higher than that in the control group and indicated pronounced inflammatory changes in the colon in these patients. The maximum deviation from the norm in the level of FCP was found in patients of subgroup 1.1 (increase by $848.06 \pm 1.74 \mu\text{g/l}$ compared to the control group – $p < 0.0001$).

Dysfunction of the intestinal barrier is indicated by an increase in the level of zonulin and $\alpha 1$ -antitrypsin in the blood serum and feces with the most pronounced changes in patients with EIMs of UC. A more pronounced increase in the zonulin index was determined in the feces with the maximum deviation from the norm in patients 1.1 subgroup (its increase by $197.54 \pm 0.71 \text{ ng/ml}$ compared to the data of the control group ($p < 0.001$)). The lowest levels of zonulin in feces were found in patients of group 2 (its increase only to $111.17 \pm 0.95 \text{ ng/ml}$ – $p < 0.001$). The highest levels of $\alpha 1$ -antitrypsin were also found in patients 1.1 subgroup (its increase in feces to $42.07 \pm 0.23 \text{ mg/dl}$ with a norm of $13.69 \pm 0.15 \text{ mg/dl}$ in the control group ($p < 0.01$)).

To assess the exocrine capacity of the pancreas in patients with UC, the level of FE-1 is determined. In patients 1.2 of the subgroup, CP with a pronounced decrease in the exocrine function of the pancreas was confirmed, namely, a decrease in the level of FE-1 to $62.04 \pm 2.55 \mu\text{g/g}$ with a norm of $325.93 \pm 9.81 \mu\text{g/g}$ in the control group – $p < 0.0001$. It should also be noted that all patients with UC were diagnosed with a decrease in the exocrine function of the pancreas.

Vitamin D3 deficiency was diagnosed in patients with EIMs of UC, while vitamin D3 deficiency was detected in serum in patients of group 2. The lowest serum 25(OH)D levels were diagnosed in patients of subgroup 1.1 (a decrease to $8.27 \pm 0.15 \text{ ng/ml}$ with a norm of $42.17 \pm 0.21 \text{ ng/ml}$ – $p < 0.001$).

Analysis of bioimpedance measurement data indicates a pronounced deficit of muscle mass in patients with UC with the most pronounced changes in female patients of subgroup 1.1 (decrease to $21.18 \pm 0.30 \text{ kg}$ with a norm of $31.55 \pm 0.46 \text{ kg}$ in females of the control group ($p < 0.01$)). The maximum decrease in bone mass was also found in patients of subgroup 1.1,

namely up to $7.33 \pm 0.23\%$ in males and up to $6.89 \pm 0.22\%$ in females, compared the norm of $12.85 \pm 0.26\%$ in males and $11.15 \pm 0.24\%$ in females of the control group – $p < 0.01$. Thus, in UC patients, a pronounced deficit of muscle, bone and fat mass in the body is diagnosed, which is more pronounced in patients with EIMs.

The obtained data of statistical analysis indicate that the severity of UC, especially with EIMs, depends on the severity of colon dysbiosis, as well as impaired intestinal barrier function. Pancreatic insufficiency, as well as a decrease in vitamin D3 levels, negatively affect the course of UC, and changes in the body composition (decrease in muscle and bone mass), which arise against the background of malabsorption and maldigestion syndrome, also negatively affect the course of UC and correlate with the severity of the disease.

At the third stage of scientific observation, only patients with UC of subgroups 1.1 and 1.2, who had no history of receiving biological therapy for the treatment of UC, were selected for specific treatment of UC. Treatment of patients with EIMs of UC was carried out in accordance with the requirements of the unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for inflammatory bowel diseases (Crohn's disease, UC) approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 90 dated February 11, 2016. All patients were prescribed enzyme replacement therapy using individually selected doses of a polyenzyme preparation, depending on the severity of exocrine pancreatic insufficiency (EPI). Patients of subgroup 1.2 were prescribed lifelong polyenzyme replacement therapy. Basic therapy (BT) at stage III of the scientific study also included taking vitamin D3 for 2 months. Patients were divided into subgroups, depending on the method of prescribed treatment aimed at reducing the activity of UC, namely: patients in subgroup 1.1 A ($n = 17$) and subgroup 1.2 A ($n = 16$) received tofacitinib 10 mg per day orally for 52 weeks under systematic monitoring of complete blood count and leukocyte formula (once a week), as well as indicators of liver function. Patients in subgroup 1.1 B ($n = 17$) and subgroup 1.2 B ($n = 16$) received adalimumab according to the scheme for 52 weeks. Patients in subgroups 1.1 C ($n=17$) and 1.2 C ($n=16$) also received budesonide as background treatment for UC for 52 weeks.

The differentiated therapy had a positive effect on the severity of clinical symptoms in patients with UC and EIMs. A decrease in the intensity and severity of pain, normalization

of the frequency of defecation were established. It should be noted that the intensity of clinical symptoms decreased more rapidly in subgroups of patients receiving tofacitinib and adalimumab.

The objective criterion for assessing treatment in the examined patients was the performance of CS. A decrease in the extent of damage to the colonic mucosa, as well as the intensity of inflammatory and erosive-ulcerative changes, was established. Endoscopic activity of UC after the course of treatment in patients receiving tofacitinib and adalimumab was minimal, while in patients of 1.1 C and 1.2 C subgroups, grade 2 activity was more often established (in 47.0% and 50.0% of the examined, respectively).

Reassessment of the severity of the disease after the treatment indicated pronounced positive changes against the background of differentiated treatment in patients with UC. No patients with severe UC were identified after complex treatment with tofacitinib and adalimumab. Instead, a significant increase in patients with mild UC severity was detected (up to 75.0%-76.5% of the examined 1.2 A and 1.1 A subgroups and up to 68.7%-70.6% in patients 1.2 B and 1.1 B subgroups, respectively – $p < 0.001$). These changes were accompanied by a decrease in patients with moderate UC severity. Thus, the group of patients with UC represents patients who require a special approach to diagnostics for early detection of the disease and selection of specific treatment.

Scientific novelty of the obtained results. Scientific knowledge about the peculiarities of the course of extraintestinal manifestations in patients with ulcerative colitis has been supplemented. Information about changes in the exocrine function of the pancreas and its influence on the body composition in patients with extraintestinal manifestations in ulcerative colitis has been expanded. For the first time, a relationship has been proven between changes in the level of zonulin in the blood serum and feces, which indicates a intestinal barrier dysfunction and the formation of rheumatological extraintestinal manifestations in UC. For the first time, a relationship has been established between changes in the level of vitamin D3 in the blood serum and a decrease in bone and fat mass in patients with joint damage in UC. For the first time, a relationship has been proven between changes in the $\alpha 1$ -antitrypsin index in the blood serum and feces and the severity of colon dysbiosis in patients with EIMs in UC. For the first time, a relationship has been proven between the

severity of colon dysbiosis and a violation of the body composition parameters against the background of EPI and vitamin D3 hypovitaminosis in patients with EIMs in UC. For the first time, differentiated treatment was proposed, including individually selected polyenzyme therapy in combination with vitamin D3 and the use of tofacitinib in patients with joint damage and adalimumab in patients with EPI in UC.

Practical significance of the obtained results. The necessity of assessing BMI for predicting changes in trophological status in patients with EIMs in UC has been substantiated. The feasibility of determining the level of fecal elastase-1 (FE-1) for assessing the EPI in patients with UC and its correction has been established. The informativeness of determining the level of vitamin D3 in blood serum for predicting bone tissue disorders in patients with EIMs of UC has been revealed. The necessity of determining the level of zonulin in blood serum and feces for assessing the degree of intestinal barrier function impairment in patients with EIMs in UC has been revealed. The feasibility of assessing the degree of intestinal dysbiosis for predicting changes in the level of α 1-antitrypsin and intestinal barrier function impairment in patients with EIMs in UC has been argued. The effectiveness of prescribing tofacitinib for reducing activity of inflammatory process in patients with joint damage in IBD has been proven. The feasibility of complex treatment, including individually selected polyenzyme therapy in combination with vitamin D3 preparation against the background of a course of adalimumab in patients with EPI with UC, has been substantiated.

Key words: inflammatory bowel disease (ulcerative colitis); extraintestinal manifestations (rheumatologic, skin, eye lesions); chronic pancreatitis (exocrine pancreatic insufficiency); trophological status; colonic dysbiosis; intestinal barrier function; diagnostics (fecal calprotectin, fecal elastase-1, zonulin, α 1-antitrypsin)); treatment (tofacitinib, adalimumab, budesonide, mesalazine, vitamin D3, polyenzyme drug).

Наукові праці, в яких відображено основні наукові результати дисертації:

1. Варваринець АВ, Чопей ІВ. Зміна лабораторних показників у хворих на неспецифічний виразковий коліт, які отримують біологічну терапію. Україна. Здоров'я нації. 2015; 1 (33): 92—96. **(наукове фахове видання України)**

http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILA=&2_S21STR=Uzn_2015_1_19

(Здобувачка самостійно проводила клініко-лабораторне обстеження тематичних хворих, статистичну обробку результатів проведеного лікування, аналіз отриманих даних).

Внесок співавторів: Варваринець АВ – 70,0 %, Чопей ІВ – 30,0 %.

2. Варваринець АВ, Чопей ІВ. Структура та частота позакишкових проявів неспецифічного виразкового коліту серед пацієнтів Закарпатської області. Україна. Здоров'я нації. 2016; №1-2 (37-38): С. 37—41. **(наукове фахове видання України)**

http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILA=&2_S21STR=Uzn_2015_1_19

(Здобувачка самостійно проводила клініко-лабораторне обстеження тематичних хворих, статистичну обробку результатів проведеного лікування, аналіз отриманих даних).

Внесок співавторів: Варваринець АВ – 70,0 %, Чопей ІВ – 30,0 %.

3. Варваринець АВ, Чубірко КІ, Чопей ІВ. Клініко-ендоскопічна ефективність застосування ведолізумабу у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом. Wiadomosci Lekarskie. 2018; LXXI (2): 346—349. **(Іноземне видання, Scopus)**

<https://dspace.uzhnu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/37921742-0b13-4fa4-8cd4-d3bf88cdfcd9/content>

(Здобувачка самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження тематичних хворих, статистичну обробку результатів, підготовку статті до друку).

Внесок співавторів: Варваринець АВ – 60,0 %, Чубірко КІ – 20,0 %, Чопей ІВ – 20,0 %.

4. Varvarynets AV, Chubirko KI, Chohey IV, Hnepa YaY, Kurakh AV. Comparison of the effects of tofacitinib and adalimumab on transclonoscopic pH and calprotectin levels in patients with ulcerative colitis. Wiadomosci Lekarskie. 2020; LXXIII (3): 441—443. **(Іноземне видання, Scopus)**

DOI: 10.36740/WLek202003105

<https://dspace.uzhnu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/dec46bdf-9e2d-4b38-86aa-f20f0b55f485/content>

(Здобувачка самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження тематичних хворих, статистичну обробку результатів, підготовку статті до друку).

Внесок співавторів: Varvarynets AV – 60,0 %, Chubirko KI – 10,0 %, Chohey IV – 10,0 %, Hnepa YaY – 10,0 %, Kurakh AV – 10,0 %.

5. Варваринець АВ, Чопей ІВ, Чубірко КІ. Вплив біологічної терапії у хворих з неспецифічним виразковим колітом при супутньому ураженні суглобів. Україна. Здоров'я нації. 2020; 3/1 (61): 152—156. **(наукове фахове видання України)**

DOI: <https://doi.org/10.24144/2077-6594.3.2.2020.213726>

<http://healty-nation.uzhnu.edu.ua/article/view/213726>

(Здобувачка самостійно проводила підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку).

Внесок співавторів: Варваринець АВ – 60,0 %, Чопей ІВ – 20,0 %, Чубірко КІ – 20,0 %.

6. Varvrynets AV, Chohey IV, Chubirko KI, Kurakh AV, Voronich VM, Skrypynets YP. Effect of prolonged treatment with biological therapy in patients with ulcerative colitis with concomitant joint damage. Wiadomosci Lekarskie. 2021;74 (4): 977-980. PMID: 34156015. **(Іноземне видання, Scopus)**

DOI: 10.36740/WLek202104131

<https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202104131.pdf>

(Здобувачка самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження тематичних хворих, статистичну обробку результатів, підготовку статті до друку).

Внесок співавторів: Varvrynets AV – 65,0 %, Chohey IV – 10,0 %, Chubirko KI – 10,0 %, Kurakh AV – 5,0 %, Voronich VM – 5,0 %, Skrypynets YP – 5,0 %.

7. Varvrynets AV. Effects of biological therapy on quality of life and psychoemotional status of patients with ulcerative colitis. Wiadomosci Lekarskie. 2021;74 (10): 2610-2613. PMID: 34923466. **(Іноземне видання, Scopus)**

DOI: 10.36740/WLek202110215

<https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek2021102.pdf>

8. Varvrynets AV, Beliaev VD, Hechko MM, Kurakh AV. Ocular lesions in patients with ulcerative colitis. Wiadomosci Lekarskie. 2024; 77 (3): 445-449. **(Іноземне видання, Scopus)**

DOI: 10.36740/WLek202403111

<https://dspace.uzhnu.edu.ua/bitstreams/31c32f1f-835f-40c1-9859-94043a3dac1e/download>

(Здобувачка самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження тематичних хворих, статистичну обробку результатів, підготовку статті до друку).

Внесок співавторів: Varvrynets AV – 70,0 %, Beliaev VD – 20,0 %, Hechko MM – 5,0 %, Kurakh AV – 5,0 %.

9. Varvarynets AV. Specifics of barrier function impairment of the large intestine in patients with ulcerative collitis and joint damage. Wiadomosci Lekarskie. 2024; 77 (10): 1989-1995. **(Іноземне видання, Scopus)**

DOI: 10.36740/WLek/195166. PMID: 39661892.

<https://www.wiadomoscilekarskie.pl/pdf-195166-117361?filename=Specifics%20of%20barrier.pdf>

10. Варваринець АВ. Особливості діагностики зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у хворих на неспецифічний виразковий коліт у поєднанні із хронічним панкреатитом. Проблеми клінічної педіатрії. 2024; 3 (65): 49-55. **(наукове фахове видання України)**

DOI: 10.24144/1998-6475.2024.66.49-55

<https://dspace.uzhnu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/b7153b6e-1fcd-465e-b734-021f38b8a09f/content>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Нірода АІ, Братасюк АМ, Чопей ІВ, Чубірко КІ, **Варваринець АВ.** Сучасні ендоскопічні та морфологічні критерії діагностики неспецифічного виразкового коліту. В: Матеріали 70-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ. Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги; 2016. Ужгород: РІК-У; 2016 с. 29-30.

<https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/7872>

(Здобувачка самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, написання та підготовку тез до друку).

Внесок співавторів: Нірода АІ – 5,0 %, Братасюк АМ – 5,0 %, Чопей ІВ – 10,0 %, Чубірко КІ – 10,0 %, Варваринець АВ – 70,0 %.

2. Гряділь ТІ, **Варваринець АВ.** Ендоскопічна оцінка ефективності дії біологічно активної терапії при неспецифічного виразковому коліті: Матеріали 70-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ. Факультет

післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги; 2016. Ужгород: РІК-У; 2016 с. 47-48.

<https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/8153>

(Здобувачка самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, написання та підготовку тез до друку)

Внесок співавторів: Варваринець АВ – 80,0 %, Гряділь ТІ – 20,0 %.

3. Варваринець АВ Вивчення імунологічного статусу у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом: Матеріали 71-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ. Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги; 2017. Ужгород: РІК-У; 2017 с. 36.

<https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/12896>

4. Варваринець АВ. Вітамін Д та його роль у формуванні вродженого імунітету та виникненні запальних захворювань кишківника: Матеріали 74-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ. Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги; 2020. Ужгород: РІК-У; 2020 с. 13.

<https://dspace.uzhnu.edu.ua/items/36a12610-1dd3-4571-81e4-4bcd82dbea28>

5. Варваринець АВ, Чопей ІВ, Чубірко КІ. Вплив адалімумабу при супутньому суглобовому синдромі у хворих з неспецифічним виразковим коліто: Матеріали 75-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ. Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги; 2021. Ужгород: РІК-У; 2021 с. 59.

<https://dspace.uzhnu.edu.ua/items/f8c3cd2b-7127-459e-8e37-44f72b51440c>

(Здобувачка самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження тематичних хворих, статистичну обробку результатів, написання та підготовку тез до друку).

Внесок співавторів: Варваринець АВ – 60,0 %, Чопей ІВ – 20,0 %, Чубірко КІ – 20,0 %.

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень.....	24
Вступ.....	26
Розділ 1. Запальні захворювання кишечника – глобальна проблема сучасності (Огляд літератури).....	35
1.1. Епідеміологічні особливості та фактори, що впливають на формування запальних захворювань кишечника	35
1.2. Позакишкові прояви запальних захворювань кишечника	41
1.3 Роль мікробіоти та порушення бар'єрної функції кишечника у виникненні запальних захворювань кишечника	57
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження.....	66
2.1. Загальна характеристика обстежених хворих.....	66
2.2. Клінічні методи дослідження	71
2.3. Лабораторно-інструментальні методи дослідження	76
2.4. Характеристика методів лікування в обстежених хворих з ПЗКП при виразковому коліті.....	81
2.5. Статистичні методи дослідження	82
Розділ 3. Особливості клінічного перебігу виразкового коліту при наявності позакишкових проявів захворювання	84
Розділ 4. Фактори, що впливають на формування позакишкових проявів у хворих на виразковий коліт	106
4.1. Визначення особливостей кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки та показників бар'єрної функції кишечника у хворих на виразковий коліт	106
4.2. Особливості зовнішньосекреторної функції підшлункової залози та компонентного складу тіла у хворих на виразковий коліт	114
4.3. Оцінка факторів, що сприяють формуванню та прогресуванню позакишкових проявів при виразковому коліті.....	122
Розділ 5. Оцінка ефективності диференційованого лікування хворих з позакишковими проявами при виразковому коліті.....	131

Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	156
Висновки.....	172
Практичні рекомендації.....	174
Список літератури.....	174
Додатки.....	203

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АІГ – аутоімунний гепатит

АІП – аутоімунний панкреатит

АС – анкілозуючий спондиліт

БЛ – базисне лікування

БТ – базисна терапія

ВЕ – вузлувата еритема

ВК – виразковий коліт

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ГП – гангренозна піодермія

ГПТ – гострий панкреатит

ДІ – довірчий інтервал

ДТК – дисбіоз товстої кишки

ЖКХ – жовчнокам'яна хвороба

ЗЗК – запальні захворювання кишечника

ЗСН – зовнішньосекреторна недостатність

ІЛ – інтерлейкін

ІМТ – індекс маси тіла

ІФА – імуноферментний аналіз

КЖК – коротколанцюгові жирні кислоти

КС – колоноскопія

МАЖХП – метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки

НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки

НЗЗК – некласифіковані запальні захворювання кишечника

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ОЧП – органи черевної порожнини

ПЗ – підшлункова залоза

ПЗКП – позакишкові прояви

ПсА – псоріатичний артрит

ПСХ – первинний склерозуючий холангіт

РА – ревматоїдний артрит

СО – слизова оболонка

СпА – спондилоартрит

ССС – серцево-судинна система

ТК – товста кишка

УЗД – ультразвукова діагностика

УС – ураження суглобів

ФЕ-1 – фекальна еластаза-1

ФКП – фекальний кальпротектин

ФМТ – фекальна мікробна трансплантація

ФНП – протипухлинний некротичний фактор, фактор пухлин- α (ФНП- α , TNF- α)

ХК – хвороба Крона

ХП – хронічний панкреатит

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ЦНС – центральна нервова система

ЯЖ – якість життя

5-АСК – 5-аміносаліцилова кислота

α 1-АТ – α 1-антитрипсин

Нb – гемоглобін

Ig – імуноглобулін

PLT – тромбоцити

RBC – еритроцити

RR – відносний ризик

VAR-1 – білок судинної адгезії-1

WBC – лейкоцити

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Виразковий коліт (ВК), хвороба Крона (ХК) та некласифіковані запальні захворювання кишечника (НЗЗК), разом відомі як запальні захворювання кишечника (ЗЗК), є багатofакторними хронічними захворюваннями, на які впливають генетичні, екологічні та імунологічні чинники. Клінічно вони проявляються у вигляді хронічної діареї з кров'ю та слизом, що характеризується, у випадку ВК, запаленням слизової оболонки та підслизової оболонки товстої кишки, а у випадку ХК – трансмуральним запаленням, яке може з'являтися в будь-якій частині шлунково-кишкового тракту. У майже 20% випадків ЗЗК може мати безперервний клінічний перебіг із тяжкими наслідками, серед яких можна виділити прогресування захворювання, рецидиви, гострий тяжкий коліт, необхідність хірургічного лікування або розвиток раку [1, 2].

Поширеність запальних захворювань кишечника, за останні кілька десятиліть значно зросла в багатьох регіонах світу [3]. ЗЗК вражають близько 6,8 мільйона людей у всьому світі [4]. Зростання захворюваності на ЗЗК у новоіндустріалізованих країнах вказує на потенційний вплив західного способу життя, урбанізації та індустріалізації на ризик. Асоціативні дослідження виявили низку екологічних факторів ризику ЗЗК, включаючи тютюнокуріння, вживання антибіотиків, відмова від грудного вигодовування та апендектомію [5]. Виникнення та розвиток ЗЗК залежить від багатьох етіологій, зокрема генетичної схильності, імунних факторів і кишкової мікробіоти [6].

Вплив численних факторів навколишнього середовища може пояснити зростання захворюваності на ЗЗК у всьому світі серед різних вікових груп. Очікується, що до 2030 року поширеність ЗЗК, ХК та ВК значно зросте, причому найвищі темпи зростання будуть спостерігатися серед дитячого та літнього населення [7]. Дослідження, спрямовані на з'ясування взаємодії між організмом-господарем та навколишнім середовищем при ЗЗК, а також точного впливу навколишнього середовища на патогенез та подальший перебіг захворювання з урахуванням генетичної схильності, залишаються пріоритетними в науковій програмі. Оптимальне

вивчення та цілеспрямоване усунення екологічних факторів, що провокують ЗЗК, може відкрити нові можливості для модифікації захворювання та, в кінцевому підсумку, для досліджень у сфері профілактики [5].

Запальне захворювання кишечника — це нове глобальне захворювання, що характеризується хронічним запаленням шлунково-кишкового тракту. Однак ЗЗК також супроводжується низкою позакишкових симптомів, які разом із кишковими симптомами впливають на психічне та емоційне самопочуття пацієнтів [8, 9, 10].

Якість життя пацієнтів із ЗЗК може значно погіршуватися через позакишкові прояви (ПЗКП) захворювання. ПЗКП можуть визначатись від 6 % до 47 % пацієнтів з ЗЗК до появи кишкових симптомів, і їх необхідно розпізнавати, щоб розпочати відповідні діагностичні процедури [11, 12]. До 50% пацієнтів із ЗЗК розвивається принаймні один ПЗКП, який може впливати на кожен систему організму [13]. ПЗКП при ЗЗК найчастіше уражають суглоби, шкіру або очі, але можуть також уражати інші органи, такі як печінка, легені та підшлункова залоза (ПЗ). Поширеною помилкою є думка, що успішне лікування кишкового запалення буде достатнім для задовільного лікування ПЗКП у більшості пацієнтів із ЗЗК. Периферичний артрит, афтозні виразки в ротовій порожнині, епісклерит або вузликова еритема можуть бути пов'язані з активним запаленням кишечника і можуть покращитися після стандартного лікування, спрямованого на зменшення запалення кишечника. З іншого боку, передній увеїт, анкілозуючий спондиліт (АС) та первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) зазвичай виникають незалежно від загострень при ЗЗК [11, 14, 15, 16].

Проте патофізіологія ПЗКП залишається не до кінця вивченою, хоча дані клінічних випробувань, що демонструють ефективність протипухлинного некротичного фактора (ФНП), свідчать про спільний патогенний зв'язок між активністю кишкового та позакишкового захворювання. Однак не всі ПЗКП протікають паралельно із захворюваннями кишечника [12, 13, 17]. Припускається, що фактори, які мають значення для патогенезу ПЗКП, є подібними або такими самими, як і для кишкового запалення при ЗЗК. Фактори навколишнього середовища, вроджена та адаптивна імунна система відіграють важливу роль у виникненні та

підтримці запалення органів. Важливе значення в формуванні ПЗКП при ЗЗК може мати взаємодія з компонентами мікробіоти [11].

Молекулярна схожість між антигенами мікробіоти кишечника та немікробними епітопами, наявними на клітинах органів, уражених ПЗКП при ЗЗК, розглядається як потенційна причина перехресної реактивності клонів Т-клітин та імунної перехресної реактивності. Через проникність кишкового бар'єру компоненти мікробіоти (ліпополісахариди, бактеріальні антигени або метаболіти) можуть переміщатися з кишечника в позакишкові ділянки і викликати системні запальні реакції. Дисбіоз може призвести до активації популяцій імунних клітин кишечника, які в кінцевому підсумку мігрують в інші органи. Проведені дослідження вказують на збільшення кількості Clostridiaceae у пацієнтів з ЗЗК та артритом [11].

Імунна дисфункція та запалення слизової оболонки, пов'язані із ЗЗК, можуть значно змінити регіональні екосистеми, впливаючи на проникність кишечника, вміст та склад слизу, експресію генів слизової оболонки, функцію та клітинний вміст, а також імунні сигнали в кишечнику. Ці зміни також впливають на склад, функцію, динаміку та зв'язок між мікробними членами кишечника таким чином, що це впливає на здорові взаємодії між господарем і мікробами, сприяючи активації імунної системи та запаленню у схильних до цього осіб [18]. Склад та різноманітність кишкової мікробіоти є ключовими факторами, що призводять до розвитку ЗЗК. Підвищена кишкова проникність відіграє також певну роль у патогенезі ЗЗК. Отже, дисбіоз кишкової мікробіоти, дисбаланс цитокінів та руйнування слизового бар'єру сприяють індукції запалення слизової оболонки та розвитку ЗЗ, а різні чутливі гени та фактори навколишнього середовища можуть впливати на кишкову мікробіоту та імунну систему господаря [19, 20, 21, 22]. Тому визначення клініко-патогенетичних особливостей перебігу та факторів, що сприяють формуванню позакишкових проявів при ЗЗК, а саме при ВК, є надзвичайно актуальним завданням сучасної медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційна роботи виконувалась з 2015 по 2026 рік у межах наукової тематики кафедри внутрішньої та сімейної медицини з курсами інструментальної

діагностики навчально-наукового інституту післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої та сімейної медицини з курсами інструментальної діагностики навчально-наукового інституту післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет» і виконувалося в межах комплексних кафедральних тем: «Оптимізація профілактики і лікування ожиріння та цукрового діабету за *Helicobacter pylori* асоційованих захворювань» (2015–2020 рр., № 0115U003904); «Інноваційні методи діагностики та лікування патології внутрішніх органів у хворих з ожирінням» (2021–2026 рр., № 0121U111773).

Мета і завдання дослідження

Мета роботи – підвищити ефективність діагностики позакишкових проявів у хворих на виразковий коліт шляхом вивчення особливостей морфологічних змін слизової оболонки товстої кишки, дисбіотичних змін, порушень бар'єрної функції кишечника, компонентного складу тіла, зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у цих пацієнтів для розробки ефективних методів їх лікування.

Завдання дослідження

1. Вивчити особливості перебігу виразкового коліту залежно від наявності позакишкових проявів захворювання.
2. Оцінити ендоскопічні та морфологічні особливості ураження товстої кишки у хворих з позакишковими проявами при виразковому коліті.
3. Дослідити вираженість порушення бар'єрної функції кишечника та його зв'язок із особливостями позакишкових проявів при виразковому коліті.
4. Охарактеризувати зміни зовнішньосекреторної функції підшлункової залози та її зв'язок із компонентним складом тіла у хворих з позакишковими проявами при виразковому коліті.
5. Встановити особливості зміни рівня вітаміну D₃ у сироватці крові залежно від вираженості дисбіотичних змін при позакишкових проявах у хворих на виразковий коліт.

6. Оцінити ефективність патогенетично обґрунтованого методу лікування виразкового коліту з урахуванням особливостей позакишкових проявів у цих пацієнтів.

Об'єкт дослідження – позакишкові прояви при виразковому коліті.

Предмет дослідження – лабораторно-інструментальні та морфологічні зміни товстої кишки, лабораторні показники кальпротектину у калі, зонуліну та $\alpha 1$ -антитрипсину ($\alpha 1$ -АТ) в сироватці крові та в калі, дисбіозу товстої кишки у хворих на виразковий коліт.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні (показники загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, визначення рівнів кальпротектину у калі, показника зонуліну та $\alpha 1$ -АТ в сироватці крові та в калі, а також його кліренсу, оцінка рівня фекальної еластази-1 та ступеня дисбіозу товстої кишки); інструментальні методи обстеження (колоноскопія із морфологічною оцінкою слизової оболонки (СО) товстої кишки (ТК), ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП), оцінка компонентного складу тіла), статистичні методи дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів

Доповнено наукові знання про особливості перебігу позакишкових проявів у хворих на виразковий коліт.

Розширено відомості про зміну зовнішньосекреторної функції ПЗ та її вплив на компонентний склад тіла у хворих з позакишковими проявами при виразковому коліті.

Доведено зв'язок між зміною рівня зонуліну у сироватці крові та калі, що вказує на порушення бар'єрної функції кишечника та формування ревматологічних позакишкових проявів при ВК.

Встановлено залежність між зміною рівня вітаміну D₃ у сироватці крові та зниженням кісткової і жирової маси у хворих з ураженням суглобів при ВК.

Уперше доведено взаємозв'язок між зміною показника $\alpha 1$ -антитрипсину у сироватці крові та калі і вираженістю дисбіозу ТК у хворих з ПЗКП при ВК.

Доведено взаємозв'язок між вираженістю дисбіозу ТК та порушенням компонентного складу тіла на фоні ЗСН та гіповітамінозу вітаміну D₃ у хворих з ПЗКП при ВК.

Уперше запропоновано диференційоване лікування, що включає індивідуально підбрану поліферментну терапію у поєднанні з препаратом вітаміну D₃ та прийом тофоцитинібу для хворих з ураженням суглобів та адаліумабу для пацієнтів із ЗСН ПЗ при ВК.

Практичне значення одержаних результатів.

Обґрунтовано необхідність оцінки показника ІМТ для прогнозування змін трофологічного статусу у хворих з ПЗКП при ВК.

Встановлено доцільність визначення рівня фекальної еластази-1 (ФЕ-1) для оцінки ЗСН ПЗ у хворих з ВК та проведення її корекції.

Виявлена інформативність визначення рівня вітаміну D₃ у сироватці крові для прогнозування порушень кісткової тканини при ПЗКП у хворих з ВК.

Виявлено необхідність визначення рівня зонуліну в сироватці крові та калі для оцінки ступеня порушення бар'єрної функції кишечника у хворих з ПЗКП при ВК.

Аргументовано доцільність оцінки ступеня дисбіозу ТК для прогнозування зміни рівня α1-антитрипсину й порушення бар'єрної функції кишечника у хворих з ПЗКП при ВК.

Доведена ефективність призначення тофацитинібу для зменшення активності запального процесу у хворих з ураженням суглобів при ЗЗК.

Обґрунтована доцільність комплексного лікування, що включає індивідуально підбрану поліферментну терапію у поєднанні із препаратом вітаміну D₃ на фоні курсового прийому адаліумабу, для хворих із ЗСН ПЗ при ВК.

Впровадження результатів дослідження в практику

Отримані результати дослідження використовують у навчальному процесі на кафедрі внутрішньої та сімейної медицини з курсами інструментальної діагностики, кафедрі пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету, кафедрі педіатрії з

дитячими інфекційними хворобами медичного факультету, а також впроваджено в КНП «Ужгородська міська багатопрофільна клінічна лікарня», КНП «Центр легеневих хвороб» ЗОР, КНП «Закарпатський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» ЗОР.

Особистий внесок здобувача

Ця дисертаційна робота є оригінальним науковим дослідженням, виконаним автором самостійно. Під час роботи здобувачка провела всебічне вивчення наукових джерел з відповідної тематики, здійснила відбір хворих згідно з встановленими критеріями включення та виключення, а також розподілила їх на дослідні групи. Дисертанткою особисто зібрано та упорядковано первинну медичну документацію, отримано біологічні матеріали, виконано весь комплекс лабораторних та інструментальних обстежень з наступним аналізом одержаних показників. Усі дослідні результати, викладені в дисертації, здобуті автором безпосередньо. На основі проведених досліджень автором створено та науково підтверджено методики комплексної діагностики та лікування хворих на виразковий коліт. Здобувачкою власноруч проведено статистичний аналіз отриманих числових результатів, підготовлено текстову частину дослідження, сформовано висновки та рекомендації для практичного застосування, оформлено дисертаційну роботу відповідно до чинних стандартів. У спільних наукових публікаціях інтелектуальна власність співавторів не застосовувалась.

Апробація результатів дисертації

Основні положення та результати наукового дослідження були обговорені та апробовані на 79-ій підсумковій конференції професорсько-викладацького складу ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 26 лютого 2025, м. Ужгород (*Диференціальний підхід лікування хворих з синдромом подразненої кишки та хронічними запальними захворюваннями кишечника при порушенні функцій печінки та підшлункової залози*); на науковому симпозіумі з міжнародною участю

«Рациональний менеджмент і фармакологічна опіка пацієнтів із коморбідністю в загальнолікарській практиці», 12-13 грудня 2024, м. Тернопіль (*Порушення бар'єрної функції кишечника у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника та хронічний панкреатит*); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання вищої медичної освіти з формування практичних навичок і компетенцій лікаря загальної практики-сімейного лікаря», 27-28 лютого 2025, м. Тернопіль (*Корекція порушень зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози та бар'єрної функції кишечника у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника*); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, лікування, раціональної фармакотерапії, профілактики та реабілітації в практиці сімейного лікаря», 19-20 червня 2025, м. Тернопіль (*Позакишкові прояви хронічних запальних захворювань кишечника – тактика ведення хворих*); на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Медикаментозні і немедикаментозні можливості ведення пацієнтів у загальнолікарській практиці», 23-24 жовтня 2025, м. Тернопіль (*Ураження підшлункової залози як позакишковий прояв при виразковому коліті – тактика ведення хворих*); на науковому симпозиумі з міжнародною участю «Рациональний менеджмент і фармакологічна опіка пацієнтів із коморбідністю в загальнолікарській практиці», 11-12 грудня 2025, м. Тернопіль (*Сучасні принципи ведення хворих на виразковий коліт*); на засіданні кафедри терапії та сімейної медицини ДВНЗ «УжНУ» (м. Ужгород, 2026).

Публікації

Результати дисертації опубліковані в 15 наукових роботах, з яких 6 статей в іноземних виданнях, що включені до міжнародної наукометричної бази Scopus, 4 статті в наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, а також 5 тез у журналах, збірниках наукових праць, матеріалах конгресів, з'їздів і конференцій.

Обсяг і структура дисертації

Дисертаційне дослідження виконано українською мовою та представлено на 205 сторінці друкованого тексту. Структура роботи відповідає загальноприйнятим вимогам та включає вступ, аналітичний огляд літератури, детальний опис матеріалів

та методів дослідження, три розділи, що висвітлюють результати власних досліджень, їх аналіз та узагальнення, висновки, практичні рекомендації. Бібліографічний список налічує 266 наукових джерел, з яких 19 кирилицею та 247 латиницею. Роботу проілюстровано 9 рисунками та 44 таблицями. У додатках представлено перелік наукових публікацій за темою дисертації, що відображають результати проведеного дослідження, а також документацію щодо впровадження отриманих результатів у клінічну практику та навчальний процес.

РОЗДІЛ 1

ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ КИШЕЧНИКА – ГЛОБАЛЬНА ПРОБЛЕМА СУЧАСНОСТІ

(Огляд літератури)

1.1 Епідеміологічні особливості та фактори, що впливають на формування запальних захворювань кишечника

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК), до яких належать хвороба Крона (ХК) та виразковий коліт (ВК), вперше було описано в 1800-х роках. На початку ХХ століття ЗЗК вважалися рідкісним захворюванням серед нащадків європейців, які колонізували Північну Америку та Океанію (регіони ранньої індустріалізації). Зміни в епідеміології ЗЗК характеризуються за показниками захворюваності (кількість нових діагнозів на 100 000 осіб-років) та поширеності (загальна кількість хворих на 100 000 осіб у певний момент). Після Другої світової війни захворюваність на ЗЗК у ранніх індустріалізованих регіонах швидко зросла. Хоча причини цього зростання до кінця не з'ясовані, дані свідчать про те, що екологічні фактори, пов'язані з вестернізацією суспільства, наприклад, збільшення поширеності куріння, західний раціон харчування та поліпшення гігієни, могли суттєво вплинути на зміну імунної реакції слизової оболонки на мікробіом кишечника у генетично схильних осіб [23].

З моменту першого опису, майже століття тому, у західній популяції епідеміологія запальних захворювань кишечника (ЗЗК) зазнала значних змін і за останні два десятиліття стала справді глобальною хворобою [24]. Дані наукової літератури вказують на зміну епідеміології ЗЗК, зі стабільною або зниженою захворюваністю в Північній Америці та Європі, навіть попри зростання захворюваності в новоіндустріалізованих країнах [3]. До 2020 року в новоіндустріалізованих країнах/регіонах Азії та Латинської Америки спостерігалось швидке зростання захворюваності. Поява ЗЗК у цих регіонах, де традиційно поширеність захворювання була низькою, свідчить про те, що на розвиток ЗЗК можуть впливати екологічні фактори ризику [5].

Вплив глобалізації на повсякденне життя призвів до помітних і відчутних наслідків для здоров'я практично у всіх країнах світу. Сьогоднішні ризики для здоров'я, що зростають, в економічно розвинених країнах тісно пов'язані з урбанізацією та зміною способу життя, особливо із забрудненням повітря, нездоровим харчуванням, гіподинамією, курінням та надмірним вживанням алкоголю. Зміни в робочих та життєвих звичках та їх наслідки для фізичного, психічного та соціального здоров'я сприяють глобальній гармонізації захворювань. У багатьох країнах, що розвиваються, та країнах з перехідною економікою це пов'язано з подвійним тягарем захворювань через одночасне виникнення інфекційних та неінфекційних захворювань [5, 25]. Проживання в міському середовищі може збільшити ризик розвитку ЗЗК [26]. Проживання в міській місцевості пов'язане з ХК і, меншою мірою, ВК. Навпаки, проживання поблизу сільськогосподарських тварин, наявність домашніх тварин та спільне спання були визнані захисними факторами як проти ХК, так і проти ВК [27].

Понад 10 років тому, до ери передових методів лікування (біологічні препарати та нові низькомолекулярні ліки), в рамках систематичного огляду літератури було оцінено дані 167 досліджень з Європи за 1930–2008 рр., 52 досліджень з Азії та Близького Сходу за 1950–2008 рр. та 27 досліджень з Північної Америки за 1920–2004 рр. Частота ЗЗК зростала або залишалася стабільною практично в усіх регіонах світу, що були досліджені. Частота та поширеність ЗЗК були найвищими в західних країнах [5, 28]. Проте зростаюча кількість досліджень щодо частоти та перебігу ЗЗК на Сході дозволила дослідити відмінності в епідеміології ЗЗК між Сходом і Заходом, що може покращити розуміння гетерогенності захворювання і допомогти у відкритті нових терапевтичних мішеней та розробці профілактичних стратегій. Клінічна картина та перебіг ЗЗК на Сході та Заході відрізняються, причому на Сході більше пацієнтів страждають на ускладнену форму захворювання [25]. Географічні відмінності в цих тенденціях можуть бути зумовлені впливом подібних факторів ризику навколишнього середовища на популяції, які можуть мати спільні генетичні особливості. Географічна епідеміологічна мінливість була описана як між континентами, так і в межах окремих країн. Наприклад, у Європі: хоча показники

захворюваності за швидкістю зростання на сході зараз подібні до показників на заході, інші стійкі відмінності включають менш ускладнену хворобу на момент діагностики, зменшену потребу в хірургічному втручанні при ХК та нижчі показники колоректального раку при ВК порівняно із заходом [5].

Деякі екологічні фактори (профілактика куріння, грудне вигодовування, дієта з високим вмістом клітковини, розумне вживання антибіотиків) можуть бути спрямовані на зменшення захворюваності на ЗЗК, але різні групи населення (наприклад, діти, літні пацієнти) з різними факторами ризику можуть потребувати втручання в різні моменти [5, 29]. Доведено, що грудне вигодовування та високоякісне харчування немовлят знижують ризик розвитку ЗЗК [30].

Традиційне куріння сигарет негативно впливає на перебіг ХК [31, 32]. У курців сигарет ризик розвитку ХК збільшується у 2 рази, але знижується ризик розвитку ВК [30]. Неясно, чи спостережувані асоціації з протилежними ризиками розвитку ХК та ВК відображають фактичні причиново-наслідкові зв'язки, змішані фактори або зворотну причиновість [31].

Піковий вік початку ХК — від 20 до 30 років, а ВК — від 30 до 40 років [1]. Проте визначається зростання ЗЗК серед дітей та підлітків в усьому світі [33]. Крім того, від 5% до 15% пацієнтів діагностують ЗЗК у віці понад 60 років, а 25% — до 18 років, що є особливо важливим, оскільки фенотип і природний перебіг захворювання можуть відрізнятися залежно від віку початку захворювання [1]. Пацієнти з ЗЗК, що виникла в літньому віці, зазвичай мають більш доброякісний і менш прогресуючий перебіг захворювання, що потенційно представляє окремий підтип у спектрі ЗЗК. Вікові фізіологічні зміни в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), поряд з дисбіозом кишечника в плані зменшення різноманітності та чисельності мікроорганізмів, зміни способу життя, раціону харчування та зниження функціональності імунної системи організму можуть призвести до розвитку ЗЗК [5, 34].

Прогрес у галузі геноміки за останні два десятиліття допоміг визначити ключові шляхи, що беруть участь у патогенезі та патофізіології ЗЗК [5, 35, 36]. Спадковість ЗЗК була продемонстрована за допомогою сімейних досліджень, що вивчали ризик ЗЗК серед родичів першого ступеня та близнюків, а дослідження асоціації геному

виявили понад 250 локусів сприйнятливості з їх функціональними наслідками для функції кишкового бар'єру та вродженого й адаптивного імунітету Т-клітин. Хоча генетична схильність залишається найсильнішим фактором ризику ЗЗК, вона лише частково пояснює варіабельність захворювання. Локуси схильності пояснюють близько 13,1% та 8,2% варіабельності схильності до захворювання на ХК та ВК відповідно [5].

Події раннього дитинства змінюють ризик розвитку хронічних захворювань у подальшому житті під впливом складних взаємодій між геномом та епігеномом. Епігенетичні зміни, такі як метилування ДНК або модифікація гістонів (ацетилюванням або метилуванням), можуть відбуватися під впливом навколишнього середовища у критичні періоди розвитку, що призводить до імпринтингу та підвищеної схильності до ЗЗК [5, 37]. У проведеному системному огляді та метааналізі повідомлялося про зв'язок між впливом навколишнього середовища в ранньому віці (від пренатального до ≤ 5 років) та ризиком розвитку ЗЗК. У пренатальному періоді куріння матері збільшувало ймовірність розвитку ЗЗК у дитини. Антибіотики в утробі матері, особливо в третьому триместрі, також збільшували ймовірність розвитку ЗЗК, хоча для впливу антибіотиків у ранньому дитинстві спостерігалася позитивна, але не значуща тенденція [37]. Інфекції в ранньому віці, особливо середній отит, також були пов'язані з майбутнім ризиком розвитку ЗЗК [5].

Попередні хірургічні втручання, а саме – апендектомія, має захисний ефект щодо ВК і знижує ризик діагностування захворювання на 69%, особливо у пацієнтів, яким було проведено операцію у віці до 20 років щодо гострого апендициту [5]. Проте результати апендектомії як варіанту лікування медикаментозно рефрактерного ВК є суперечливими [38, 39]. Докази зв'язку між попередньою тонзилектомією та ХК є слабкими, зважаючи на неоднозначні результати, а результати, ймовірно, були спотворені необхідністю повторного прийому антибіотиків [5].

Призначення антибіотиків порушують мікробіом кишечника і збільшують ризик розвитку ЗЗК при впливі в ранньому віці, особливо в пренатальний період та перший рік життя [37]. Однак цей зв'язок зменшується із збільшенням віку дитини,

яка піддається впливу, аж до підліткового віку. Для дорослих вплив антибіотиків також підвищує ризик розвитку ЗЗК у всіх вікових групах. Найвищий ризик розвитку ЗЗК спостерігався у пацієнтів віком 40–60 років (відношення частоти захворюваності (IRR) 1,48, 95% ДІ 1,4–1,54). Ризик був особливо високим протягом перших 2 років впливу антибіотиків та після застосування антибіотиків, які часто призначають для лікування шлунково-кишкових патогенів, таких як нітроїмідазоли та фторхінолони [34]. Значно підвищений ризик рецидиву ЗЗК при впливі хінолонів, протигрибкових препаратів, засобів проти амебіази та протозойних інфекцій, кишкових протиінфекційних засобів та бета-лактамних антибіотиків [40].

Інші препарати, які часто пов'язують із виникненням ЗЗК, включають нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), комбіновані оральні контрацептиви та гормональну терапію [41, 42]. Проте дані щодо застосування НПЗП та рецидиву захворювання є суперечливими. В проспективному дослідженні показано, що регулярне застосування НПЗП пов'язане з активною ХК, але не з ВК, хоча важко визначити, чи це пов'язано з тим, що НПЗП підвищують активність ХК, чи застосування НПЗП було маркером недостатньо контрольованого захворювання, тобто НПЗП приймалися для полегшення болю, спричиненого активним захворюванням [43, 44, 45]. Є суперечливі дані також щодо зв'язку між ізотретиноїном та ЗЗК [42].

Доклінічні моделі показали шкідливий вплив добавок та певних поживних речовин на виникнення та підтримку запалення кишечника. Епідеміологічні дослідження пов'язують ряд компонентів раціону з ЗЗК [5]. Надмірно оброблені харчові продукти містять добавки для збереження або поліпшення якості харчового продукту, наприклад штучні підсолоджувачі або емульгатори [46]. Метааналіз Narula et al., який охоплював понад 1 мільйон пацієнтів у період з 2020 по 2022 рік, показав підвищений ризик ХК (але не ВК) для осіб з вищим споживанням надмірно оброблених харчових продуктів [47]. Харчування, що включало червоне м'ясо, птицю та перероблене м'ясо, було пов'язане з підвищеним ризиком розвитку ВК [48]. Споживання безалкогольних напоїв підвищувало ризик розвитку ВК (відносний

ризик (RR) 1,69, 95% ДІ 1,24–2,30), а споживання сахарози збільшувало ризик розвитку як ВК, так і ХК [49].

Проспективні дослідження показали, що дотримання середземноморської дієти може знизити ризик розвитку ХК [50, 51, 52, 53, 54, 55]. Метааналіз 14 досліджень «випадок-контроль» показав, що більш високе споживання фруктів було обернено пов'язане з ризиком розвитку ВК, а більш високе споживання овочів було пов'язане зі зниженим ризиком ВК, але не мало статистичної значущості для ХК. Тривале споживання клітковини пов'язане зі зниженням ризику ХК на 40%, але не ВК [5].

Психологічні фактори можуть сприяти загостренню симптомів ЗЗК. Проспективне популяційне дослідження виявило, що високий рівень сприйманого стресу, поганий настрій та важливі події в житті є тригерами, які мають значний вплив на загострення. Порушення сну також може бути пов'язане із загостренням захворювання [5].

Для пояснення еволюції ЗЗК протягом епідеміологічних перехідних періодів було запропоновано чотири епідеміологічні стадії ЗЗК. Ці 4 епідеміологічні стадії є такими: (1) виникнення, (2) прискорення захворюваності, (3) зростання поширеності та (4) рівновага поширеності [56]. Все більше доказів підтверджують концепцію доклінічної фази ЗЗК, яка передує клінічному діагнозу, під час якої імунні та запальні шляхи вже змінені [57, 58, 59].

Поява сучасних терапевтичних засобів, зокрема моноклональних антитіл, відбулася на початку 21 століття і революціонізувала медичне лікування ЗЗК [56, 60]. Незважаючи на прогрес у лікуванні хронічних ЗЗК, індукція та підтримка ремісії все ще є важкодосяжними для значної частини пацієнтів [59]. У цьому контексті все більше пацієнтів обирають альтернативні або допоміжні підходи для кращого контролю своїх симптомів. Група міжнародних експертів з Міжнародної організації з вивчення ЗЗК проголосувала за низку консенсусних заяв щодо управління факторами навколишнього середовища та способу життя при ЗЗК. Рекомендації включають уникнення куріння сигарет пацієнтами з ХК або ВК, скринінг на симптоми депресії, тривоги та психосоціальних стресогенних факторів під час діагностики та під час загострень, а також заохочення до регулярної фізичної активності в міру

переносимості як вторинної профілактики. Пацієнтів, які використовують дієтичні підходи для лікування ЗЗК, слід заохочувати до дотримання дієт, які мають найкраще наукове обґрунтування та передбачають моніторинг об'єктивного усунення запалення [61, 62, 63]. В проспективному дослідженні, проведеному у США та Європі, було виявлено, що значне навантаження ризику ЗЗК можна було б запобігти шляхом зміни способу життя. Автори склали модифіковані оцінки ризику на основі встановлених модифікованих факторів ризику, зокрема індексу маси тіла (ІМТ), куріння, вживання НПЗП, фізичної активності та раціону харчування, який включав щоденне споживання фруктів і овочів, клітковини, поліненасичених жирних кислот та червоного м'яса. Дотримання факторів низького ризику могло запобігти 42,9% випадків ХК та 44,4% випадків ВК. Аналогічно дотримання здорового способу життя могло запобігти 61,1% випадків ХК та 42,2% випадків ВК [50].

Терапевтичне лікування літніх пацієнтів із запальним захворюванням кишечника є складним завданням, зокрема через відсутність науково обґрунтованих клінічних настанов для цих пацієнтів, яких, як видається, часто виключають із клінічних випробувань. Окрім віку, пацієнтів також виключали через супутні захворювання (переважно ниркові, печінкові та серцево-судинні, що використовувалися як критерій виключення в 76% випробувань), історію дисплазії (45% випробувань) та попереднє лікування ЗЗК (19% випробувань) [64].

1.2 Позакишкові прояви запальних захворювань кишечника

Запальні захворювання кишечника не тільки уражають ШКТ, а й можуть зачіпати багато інших органів тіла. Ураження органів поза ШКТ зазвичай називають позакишковими проявами (ПЗКП) ЗЗК [11, 65].

Позакишкові симптоми можна розділити на 2 групи: позакишкові прояви (ПЗКП) та позакишкові ускладнення [66, 67]. ПЗКП визначаються у пацієнтів із ЗЗК, коли запальна патологія локалізується поза кишечником, її патогенез залежить від поширення/транслокації імунних шляхів з кишечника, вона є незалежною запальною подією, що підтримується ПЗКП, або має спільну екологічну чи генетичну схильність із ПЗКП [66].

Позакишкові прояви при ЗЗК можна розділити на 3 категорії:

1) ПЗКП, безпосередньо пов'язані з активністю захворювання кишечника, зокрема епісклеритом, вузлуватою еритемою, афтозними виразками ротової порожнини та пауціартритом;

2) ПЗКП, що не пов'язані з активністю захворювання кишечника, а просто відображають схильність пацієнта до супутніх аутоімунних захворювань, зокрема анкілозуючого спондиліту (АС) та увеїту;

3) ПЗКП, в котрих зв'язок з активністю захворювання кишечника незрозумілий, включно з гангренозною піодермією (ГП) та первинним склерозуючим холангітом (ПСХ) [66].

Позакишкові прояви виникають з різною частотою залежно від ураженого органу і можуть виникати до або після діагностики ЗЗК. Вони можуть значно впливати на якість життя (ЯЖ) пацієнтів із ЗЗК, іноді навіть більше, ніж саме захворювання кишечника. Часто ПЗКП вимагають специфічного лікування або принаймні повинні враховуватися при прийнятті рішення про лікування запалення кишечника [11]. ПЗКП можуть виникати разом із загостреннями основного ЗЗК і реагувати на лікування запалення кишечника або бути незалежними від активності ЗЗК [68]. ПЗКП часто трапляються як при виразковому коліті, так і при хворобі Крона [11].

ПЗКП слід відрізняти від позакишкових ускладнень ЗЗК [11]. Позакишкові ускладнення ініціюються самим захворюванням і, як наслідок, включають дефіцит мікронутрієнтів, остеопороз, периферичну нейропатію, нефролітіаз і побічні ефекти, пов'язані з препаратами, пов'язаними з ЗЗК [66]. Позакишкові ускладнення є прямими або непрямими наслідками кишкового запалення [69].

Як при ХК, так і при ВК, ПЗКП найчастіше уражають опорно-руховий апарат (периферичний та осьовий артрит, ентезит), шкіру (гангренозна піодермія, вузликова еритема, синдром Світа, афтозний стоматит), гепатобіліарний тракт (первинний склерозуючий холангіт) та очі (епісклерит, передній увеїт, ірит). Однак ураження може торкнутися майже будь-якого органу. Ці прояви в органах можуть бути клінічно не очевидними та важко виявляються. Наприклад, гострий або хронічний панкреатит

(ХП), пов'язаний з ЗЗК (а не з ліками від ЗЗК, такими як азатіоприн), трапляється рідко. Однак безсимптомна екзокринна недостатність, аномалії панкреатичних проток та гіперамілаземія спостерігаються у 18,0 % пацієнтів з ВК, а антитіла до екзокринної тканини підшлункової залози (PABs) виявляються у 29,0 % пацієнтів з ХК, але не з ВК. Інші стани, такі як пневмоніт або ПСХ, можуть зберігатися у пацієнтів з ВК навіть після проктоколектомії [11].

Частота ПЗКП при ЗЗК коливається від 6,0 % до 47,0 %. Оцінку поширеності ще більше ускладнює той факт, що пацієнти можуть страждати від більш ніж одного ПЗКП. Швейцарське когортне дослідження ЗЗК, зосереджене на позакишкових проявах, повідомило, що до 25,0 % пацієнтів з ЗЗК, які страждають від ПЗКП, страждають від декількох позакишкових проявів одночасно (до п'яти). У цій когорті у 29,0 % пацієнтів з ЗЗК були діагностовані ПЗКП, з них 63,0 % мали один ПЗКП, 26,0 % — два, 5,0 % — три, 2,0 % — чотири і 3,0 % — п'ять ПЗКП протягом періоду спостереження [11].

Позакишкові прояви можуть частіше траплятися на ранньому етапі діагностування ЗЗК, особливо у молодших пацієнтів. ПЗКП можуть проявлятися клінічно до або після початку (або діагностики) ЗЗК. До 26 % випадків можуть страждати від первинно ПЗКП до діагностики ЗЗК (медіанний час 5 місяців до діагностики ЗЗК), а в 74 % випадків первинно ПЗКП проявився після діагностики ЗЗК (медіана – 92 місяці). До встановлення діагнозу ЗЗК у 19,7 % пацієнтів з ПЗКП було діагностовано периферичний артрит, у 39,1 % — осьову артропатію/анкілозуючий спондиліт, афтозний стоматит — у 27,8 % пацієнтів, увеїт — у 52,2 %, вузликовий еритем — у 14,3 %, піодермія гангренозна — у 14,3 % та ПСХ — у 23,8 % пацієнтів [11].

Вплив генетичного ризику на патогенез ПЗКП доведено асоціативними дослідженнями, які описують узгодженість ПЗКП у 70 % пар «батьки-діти» та 84 % пар «брати-сестри». Є значне перекриття між генетичними локусами ризику для ПЗКП та ЗЗК [11, 70]. Перший варіант ризику, виявлений у пацієнтів з ХК, NOD2/CARD15, також був пов'язаний із сакроіліїтом та увеїтом. В іншому дослідженні виявили зв'язки між гангренозною піодермією та відомими локусами

ЗЗК, такими як IL8RA, PRDM1, USP15 та TIMP3. Для вузликової еритеми виявлено генетичні асоціації з іншими варіантами схильності до ЗЗК, зокрема PTGER4, ITGAL, SOCS5, CD207, ITGB3, а також rs6828740 (4q26) [11]. Ген ризику ЗЗК, NOD2/CARD15, який кодує рецептор розпізнавання образів, також пов'язаний із сакроілеїтом та увеїтом. STAT4 також відповідає за розширення клітин Th17, активованих IL-23, що сприяє хронічному запаленню при вродженому та адаптивному імунітеті та значною мірою пов'язане з розвитком ПЗКП, що вражають суглоби та очі у пацієнтів із ЗЗК [66]. Розуміння не тільки генетичних, а й гендерних відмінностей у пацієнтів із ЗЗК є важливим кроком до індивідуального лікування для кожного пацієнта [71].

Фактори навколишнього середовища також негативно впливають щодо формування ПЗКП при ЗЗК. Пацієнти з ХК, які палять, частіше страждають на ПЗКП, ніж ті, хто не палить. Чи є це наслідком зміни мікробіоти кишечника під впливом тютюнового диму, залишається відкритим питанням. Куріння пов'язане із збільшенням на 10% частоти шкірних та суглобових ПЗКП при ЗЗК. Відмова від куріння має позитивний вплив на поширеність ПЗКП [11].

Є гіпотеза, що ПЗКП можуть виникати внаслідок перехресної реактивності антиген-специфічних імунних реакцій проти кишкових антигенів у некишкових ділянках. Запальні Т-клітини залучаються до кишкової стінки через взаємодію $\alpha 4\beta 7$ -інтегрину (мішені відповідних терапевтичних антитіл, таких як ведолізумаб) з молекулою адгезії клітин слизової оболонки 1 (MAdCAM-1). Ектопічна експресія MAdCAM-1 була описана в печінці, однак це не стосується інших органів, уражених ПЗКП [11].

Дисбактеріоз кишечника призводить до позакишкового запалення, збільшує проникність слизової оболонки та порушення кишкового бар'єру. Бактерії можуть переміщатися через протікаючий епітеліальний бар'єр та викликати адаптивні імунні реакції, які неможливо відрізнити від бактеріальних епітопів у суглобах або шкірі. У пацієнтів із ЗЗК та псоріатичним артритом (ПсА) спостерігалось відносне зниження кількості видів *Corynebacterium* та збільшення кількості *Ruminococcus*. *Ruminococcus* – це бактерія, що руйнує муцин, яка особливо важлива для підтримки кишкового

гомеостазу шляхом вироблення коротколанцюгових жирних кислот (КЖК). Система рецептор-активатор ядерного фактора каппа- β ліганд (RANKL)/остеопротегерин (OPG) може бути регулятором кишкового мікробіому, а дисбаланс через руйнування RANKL у просвіті кишечника пацієнтів із ПсА може сприяти дисоціації запалення до дистальної ділянки, такої як суглоб [66].

Як хемокіни, так і молекули адгезії можуть сприяти транспортуванню Т-клітин до позакишкових ділянок. Активація та розширення ефectorних Т-клітин пам'яті може призвести до індукції експресії MAdCAM-1 та CCL25 у печінці, тим самим сприяючи рекрутуванню слизових Т-клітин CCR9+ α 4 β 7+ та розвитку запалення. Нейтрофіли, змінені запальними цитокінами, можуть посилювати свою відповідь при подальшій активації, що називається «праймінгом нейтрофілів». Нейтрофіли у пацієнтів із запаленням кишечника праймуються до секреції високих рівнів TNF- α та IL-1 β після стимуляції ліпідними полісахаридами. Окрім змін у циркулюючих моноцитах та макрофагах у пацієнтів із ЗЗК, також повідомлялося про зниження вироблення запальних цитокінів у відповідь на бактеріальні подразники. Взаємодія нейтрофілів і тромбоцитів відіграє важливу роль у ступені інфільтрації тканин нейтрофілами через інтегрини нейтрофілів (α 1L β 2 та α M β 2) та ліганд 1 глікопротеїну Р-селектину; однак праймінг та/або активація нейтрофілів у периферичній ділянці пригнічуються сфінгозином [66].

З ендотеліального боку, попередня інкубація синовіальних зрізів з моноклональними антитілами проти ICAM-1 та білка судинної адгезії-1 (VAP-1) показала значне пригнічення зв'язування малих лімфоцитів з кишечника хворих на ЗЗК до суглобових судин. Серед ефectorних та центральних Т-клітин пам'яті CCR10 обмежується інтегрином α 4 β 1+ α 4 β 1 – шкірним лімфоцитарним антигеном+ шкірними хомінговими клітинами (які забезпечують притягання Т-клітин до ліганду CCR10 CCL27, що експресується в кератиноцитах). Запалення або механічне навантаження в позакишкових ділянках може призвести до залучення ефectorних Т-клітин, що продукують кишечник, та подальшого посилення запального процесу [66].

Втома та біль дуже часто визначається у хворих з ЗЗК [11, 66, 72, 73]. Під час загострення захворювання 50–70 % пацієнтів із ЗЗК повідомляють про епізоди болю

[11, 66]. Це може бути пов'язано з ПЗКП, такими як артрит або вузлова еритема, або може бути інтерпретовано як окремий ПЗКП. Поширеність болю різної локалізації у хворих із ЗЗК становить 71–89 %. Для переважної більшості хворих із ЗЗК біль є довготривалою проблемою. Понад 50 % пацієнтів із ЗЗК відчують біль тривалістю >5 років. Більшість пацієнтів (до 60%) повідомляють про біль у животі, за яким слідує біль у спині (38%), колінах (29%) і стегнах (26%). У більшості пацієнтів (59%) ці напади болю впливають на повсякденну життєдіяльність. Для лікування важливо розрізняти біль як симптом кишкової хвороби (запалення, стриктура, абсцеси, фістули), біль як симптом ПЗКП або біль як самостійний позакишковий прояв, не пов'язаний з першими двома станами [11].

Більшість пацієнтів із ЗЗК повідомляють про симптоми втоми як під час активного захворювання (> 80%), так і під час ремісії (майже 50 %) [73, 74, 75, 76, 77, 78]. Втома відзначається більшістю пацієнтів з ЗЗК, особливо під час загострень і активної фази захворювання, а також під час ремісії. Вона вражає 50 % пацієнтів у стані клінічної ремісії і > 80 % пацієнтів з активною фазою захворювання [11, 79]. Втома спостерігається приблизно у половини пацієнтів із ЗЗК у стадії ремісії та може бути симптомом невиявленої депресії. Стать, насичення трансферину та прийом ліків були визначені як незалежні фактори ризику [80].

Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) бере участь у процесі виникнення втоми, оскільки зниження рівня ІЛ-6 в крові зазвичай супроводжується поліпшенням показників втоми. Крім того, описано зміни мікробіома фекалій у пацієнтів з ЗЗК, які страждають від втоми [11, 79]. Зразки калу пацієнтів із втомою при ЗЗК мали менш різноманітний кишковий мікробіом зі значним зниженням кількості бактерій, що продукують бутират, зокрема *Faecalibacterium prausnitzii* ($P = 0,0002$, $q = 0,007$) та *Roseburia hominis* ($P = 0,0079$, $q = 0,105$). Цей мікробіом був пов'язаний зі шкалою втоми та корелював з прогресуючим виснаженням метаболітів у зразках сироватки, а саме – значне зниження рівня метіоніну ($P = 0,020$), триптофану ($P = 0,042$), проліну ($P = 0,017$) та саркозину ($P = 0,047$) [81].

Загалом втому дуже важко лікувати. На основі проаналізованих даних не можна зробити остаточних висновків щодо ефективності втручань (наприклад,

електроакупунктура, когнітивно-поведінкова терапія, терапія, орієнтована на рішення, адаліумаб 40 мг раз на тиждень) [11].

У хворих із ЗЗК спостерігаються порушення сну. Поганий сон також вважається маркером субклінічної активності захворювання. Недавні дослідження свідчать про порушення циркадного ритму у пацієнтів із ЗЗК [82].

Ураження опорно-рухового апарату є найпоширенішими ПЗКП при ЗЗК, вони вражають до 46 % пацієнтів із ЗЗК [83]. Поширеність артриту при ЗЗК може зменшуватися з віком; повідомляється, що поширеність опорно-рухових ПЗКП у віковій групі 20–30 років становила майже 25,0 %, тоді як у віковій групі 50–60 років — 2,0 %. Ураження периферичних суглобів спостерігається у 5–14 % пацієнтів з ВК та у 10–20 % пацієнтів з ХК. В дослідженні, в якому взяли участь 350 пацієнтів із ЗЗК (206 із хворобою Крона, 138 з ВК), 129 (37 %) пацієнтів мали один або більше опорно-рухових ПЗКП: 23% пацієнтів мали ураження осьових суглобів, а 24% — периферичних. Часто трапляються ентезит, теносиновіт та дактиліт. Хронічний ентезит може призвести до функціональної інвалідності та структурних змін, зокрема остеопенії, нерівності та ерозії кісткової кори, кальцифікації м'яких тканин та аномального утворення нової кісткової тканини. Спонділоартропатія, пов'язана з ЗЗК, може викликати різноманітні симптоми через осьове ураження, яке спостерігається при активному сакроіліїті або спондиліті. Сакроіліїт, пов'язаний з ЗЗК, зазвичай є двостороннім [11]. Прогноз для периферичного артриту хороший, а прогноз при аксіальному ураженні менш сприятливий і пов'язаний не з прогнозом ЗЗК, а з прогресуванням ЗЗК [66].

Співіснування кишкового та суглобового запалення свідчить про необхідність багатопрофільного лікування пацієнтів зі спондилоартритом, пов'язаним із ЗЗК [83, 84]. Лікування запалення кишечника є важливою терапевтичною метою, оскільки це також може спричинити ремісію або зменшення активності опорно-рухових проявів. Однак у значної частини пацієнтів, частіше тих, які страждають на поліартикулярні захворювання, незважаючи на поліпшення або зникнення запалення кишечника, захворювання суглобів зберігається. У цих випадках перевагу надають терапіям, які потенційно ефективні для обох захворювань. Більшість пацієнтів із спонділоартритом

клінічно реагують на НПЗП, що супроводжується зменшенням болю та покращенням функцій кінцівок. Однак застосування НПЗП при ЗЗК є суперечливим, оскільки є припущення, що вони можуть бути пов'язані з розвитком виразки в тонкій і товстій кишці та загостренням ЗЗК. Кортикостероїди можуть бути корисними при периферичному артриті, але часто неефективні для контролю осьового болю та ентезиту. Тривале застосування стероїдів при артриті слід обмежувати через ризик побічних ефектів, пов'язаних із стероїдами, зокрема остеопорозу та переломів кісток. Місцеві ін'єкції стероїдів можуть бути ефективними і зазвичай добре переносяться при моно-/олігоартриті [11].

Сульфасалазин, метотрексат та азатіоприн, як правило, неефективні або лише незначно ефективні при лікуванні АС. Однак сульфасалазин ефективний у лікуванні пацієнтів із захворюваннями периферичних суглобів, особливо тих, у кого короткочасна тривалість захворювання. Сульфасалазин є обов'язковим методом лікування пацієнтів із спондилоартритом (СпА) та периферичними захворюваннями і може бути ефективним при артропатії великих суглобів. Метотрексат та азатіоприн вважаються незначно ефективними при лікуванні периферичної артропатії. Для пацієнтів з непереносимістю, відсутністю реакції або слабкою реакцією на НПЗП перевагу надають анти-ФНП-терапії через обмежену ефективність метотрексату та тіопурину [66, 85, 86, 87, 88, 89].

Лефлуномід застосовувався з певною ефективністю для лікування периферичного артрити, але він не є ефективним для лікування осьового захворювання. Метотрексат застосовувався як ефективний засіб лікування ХК з супутнім периферичним артритом, хоча остаточних даних щодо цього немає. Його застосування вимагає ретельного моніторингу на предмет потенційної токсичності для печінки та ризику тератогенності. Метотрексат не є ефективним для лікування осьового СпА. Якщо він не є ефективним після 12 тижнів безперервного лікування, слід розглянути можливість коригування плану лікування, наприклад, додавання анти-TNF терапії [11, 90]. Терапія анти-ФНП- α є найчастіше призначеним біологічним препаратом у ревматології та гастроентерології [91]. Як інфліксимаб, так і адаліумаб виявилися ефективними в лікуванні ЗЗК-артропатії, включно з осьовим

захворюванням. Слід уникати застосування етанерцепту у пацієнтів з ЗЗК, зважаючи на його низьку ефективність при запаленні кишечника [11].

Уstekinumab — це моноклональне антитіло проти субодиниці p40 IL-12 та IL-23, затверджене для лікування середньої та тяжкої форми активного ХК та ВК [11, 14, 66, 92, 93, 94, 95]. В одному із системних огляді доведено, що уstekinumab може бути ефективним для лікування периферичного артриту, пов'язаного з ЗЗК (а також при шкірних ПЗКП), але не для лікування осьового СпА. Тофацитиніб — це пероральна мала молекула, яка інгібує переважно JAK1 і JAK3 і доступна та затверджена для лікування середньо- та тяжкої активної ВК, а також ревматоїдного артриту (РА) та псоріатичного артриту (ПсА). Тривають дослідження фази 3 для встановлення його безпеки та ефективності при СпА. Філготиніб, селективний інгібітор JAK1, продемонстрував ефективність у пацієнтів з ХК, проте даних про його застосування для лікування ревматологічних проявів ще немає. Упадацитиніб також є селективним інгібітором JAK1, який вже затверджений у США для лікування середньотяжкого та тяжкого РА і продемонстрував ефективність як при ХК, так і при ВК. Секукінумаб, моноклональне антитіло проти IL-17, продемонстрував ефективність у лікуванні СпА, але не у пацієнтів з ХК, у яких були зареєстровані випадки де-ново ПЗКП або погіршення існуючого ЗЗК. Ведолізумаб, який специфічно блокує міграцію лейкоцитів у запалену слизову оболонку, не є ефективним для більшості ПЗКП [11, 66, 96, 97, 98]. Тяжкий СпА, переважно HLA-B27-негативний, з остейтом/ентезитом може виникати при успішному лікуванні ЗЗК, зокрема у пацієнтів, які попередньо проходили анти-ФНП терапію із використанням ведолізумабу для лікування кишкових захворювань [99]. Анти-IL-17-препарати пов'язані із загостренням ЗЗК [100]. Проведені дослідження продемонстрували хорошу клінічну ефективність та профіль безпеки як щодо ШКТ, так і щодо ревматологічних уражень при використанні голіумабу [101, 102], тофацитинібу [44, 103], упадацитинібу [104] та філготинібу, перорального інгібітора Янус-кінази 1, що приймається один раз на день [105].

Хірургічне видалення ураженої частини товстої кишки або тотальна проктоколектомія при ВК зазвичай викликає ремісію периферичного артриту, але не

впливає на ураження осьових суглобів. Хоча захворювання товстої кишки збільшує ймовірність розвитку периферичного артриту, хірургічне видалення ураженої частини при ХК не впливає на перебіг артриту [11].

Шкірні ПЗКП спостерігаються у 5–15 % пацієнтів із ЗЗК. Однак не всі ПЗКП протікають паралельно із захворюваннями кишечника. Ураження шкіри зазвичай класифікуються на основі їх патофізіологічного зв'язку з основним захворюванням кишечника на чотири категорії: (1) специфічні, (2) реактивні, (3) пов'язані та (4) прояви, викликані лікуванням. Шкірні прояви включають вузлувату еритему (ВЕ), гангренозну піодермію (ГП), синдром Світа та ураження ротової порожнини, причому ВЕ є найчастіше повідомлюваним випадком, а ГП демонструє найбільш виснажливий перебіг захворювання [12, 13, 106, 107, 108]. Також встановлено зв'язок між ЗЗК та atopічним дерматитом [109]. У великій когорті з 2402 пацієнтів із ЗЗК 5,8% мали принаймні 1 шкірний прояв, а саме 61,4% — вузликова еритема і 0,75% — гангренозна піодермія. Синдром Світа, також відомий як «гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз», є рідкісним шкірним ПЗКП у пацієнтів з ЗЗК. Типові шкірні ураження (болючі або папуло-лускаті висипання або вузлики на руках, ногах, тулубі, кистях рук або обличчі) різного розміру асоціюються із злоякісними новоутвореннями, інфекціями та, рідше, ЗЗК. Синдром Світа трапляється в жінок (>80 %) і асоціюється з іншими ПЗКП, такими як артрит, лихоманка або очні симптоми. Синдром Світа, як повідомляється, з'являється до (20%), одночасно (28%) або після (52%) встановлення діагнозу ЗЗК [11, 110]. Системні кортикостероїди вважаються препаратами першої лінії, а пероральний або внутрішньовенний такролімус з пероральними циклоспоринами може розглядатися для рефрактерних випадків ураження шкіри при ЗЗК. Анти-ФНП терапія є новим та ефективним варіантом лікування медикаментозно рефрактерних випадків ГП [66].

Клінічні переваги інфліксимабу або адаліумабу можуть не обмежуватися ефектами лікування кишечника, але можуть поширюватися на покращення ПЗКП [66, 111]. Терапія інфліксимабом та адаліумабом також має потенційно корисний вплив на метаболічні захворювання кісток, гематологічні захворювання або судинні ПЗКП. Однак лікування анти-ФНП може спричиняти парадоксальні шкірні запалення, які

вважаються ефектом класу препаратів і зазвичай є оборотними після переходу на інший препарат або припинення його прийому. Це парадоксальне шкірне запалення проявляється або з'являється в більшості випадків як псоріаз, що пояснює, чому використання анти-ФНП- α препаратів все частіше визнається причиною медикаментозних уражень шкіри [66]. Немає переконливих доказів того, що ведолізумаб може бути ефективним для лікування вже наявних ПЗКП при ЗЗК (особливо ПСХ, ревматичних та шкірних проявів), хоча він може зменшити виникнення нових ПЗКП [96]. Розглядається можливість використання упадацитинібу при ПЗКП у хворих на ХК та ВК [14, 112, 113].

Пацієнти із ЗЗК страждають не тільки на афтозний стоматит (у пацієнтів із ХК), але й на пародонтит. Поширеність уражень ротової порожнини становить від 5 до 50 % [11, 114, 115, 116], від 0,7% до 37% у дорослих та від приблизно 7% до 23% у дітей [115]. Перші випадки проявів ЗЗК у ротовій порожнині були описані в 1969 році у двох пацієнтів з хворобою Крона. Ураження ротової порожнини частіше трапляється у пацієнтів з ХК та частіше у дітей, а також у чоловіків [11, 114]. У великому когортному дослідженні з оцінкою стоматолога поширеність серед пацієнтів з ХК становила 10 %, а серед пацієнтів з ВК — лише 4 %. Курці мають вищий ризик розвитку пародонтиту. Афтозний стоматит і пародонтит супроводжують активність кишкової хвороби і пов'язані з періанальною хворобою. Мікробіота відіграє важливу патофізіологічну роль у розвитку оральних ПЗКП при ЗЗК [11].

Окрім суглобів і шкіри, око є третім основним типом тканини, схильним до імуноопосередкованих ПЗКП. Майже 2–7 % пацієнтів з ЗЗК мають очні прояви, такі як сухість ока, блефарит, епісклерит або передній увеїт [11, 66, 117, 118]. Епісклерит, склерит і передній увеїт є найпоширенішими очними ПЗКП при ЗЗК. Менш поширеними очними ПЗКП є ретинальний васкуліт, папіліт, інфільтрати рогівки, міозит, перфоративна склеромалія та неврит зорового нерва. У педіатричних пацієнтів, у яких ПЗКП загалом трапляється частіше, очні ПЗКП мають вищу поширеність порівняно з дорослою популяцією при ЗЗК, причому найпоширенішим є увеїт. Пацієнти з ХК мають вищий ризик щодо очних ПЗКП порівняно з пацієнтами

з ВК (OR = 2,70). Очні ПЗКП часто асоціюються зі шкірними та суглобовими ПЗКП [11].

У 20–30% пацієнтів із ЗЗК спостерігаються порушення біохімічних показників печінки [66]. Препарати, що використовуються для лікування ЗЗК, можуть викликати гепатотоксичність [119]. Жирова дисфункція печінки вважається найпоширенішим гепатобіліарним ускладненням при запальних захворюваннях кишечника, тоді як первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) є найбільш специфічним [120]. ПСХ тісно корелює із ЗЗК, і приблизно у 50–80% пацієнтів із ПСХ спостерігається супутнє ЗЗК. У пацієнтів із ЗЗК та ПСХ часто спостерігається переважно правосторонній ілеїт та ураження прямої кишки [66, 121, 122, 123]. ПСХ трапляється з частотою до 5 % у пацієнтів з ВК і рідше у пацієнтів з ХК. ПСХ частіше трапляється у дорослих пацієнтів з ЗЗК, ніж у дітей. Факторами ризику розвитку ПСХ у пацієнтів з ВК є чоловіча стать, панколіт у пацієнтів з ВК, відсутність куріння на момент діагностики та апендектомія в анамнезі [11]. ВК-ПСХ частіше негативно пов'язаний з курінням та старшим віком на момент встановлення діагнозу ПКХ. ВК-ПСХ збільшує ризик колоректальної дисплазії [124]. ПСХ асоціюється з десятикратним підвищенням ризику розвитку колоректального раку у пацієнтів з ЗЗК. Середня тривалість життя без трансплантації печінки для пацієнтів з ПСХ становить від 10 до 12 років. У довгостроковій перспективі ПСХ може призвести до цирозу печінки, термінальної стадії захворювання печінки та холангіокарциноми [11]. ПСХ збільшує смертність до чотирьох разів у хворих з ЗЗК [13]. Дисфункція кишкового бар'єра та запалення печінки відіграє також важливу роль у розвитку ПСХ [125, 126].

Окрім ПСХ, до ПЗКП ураження гепатобіліарної системи належать аутоімунний гепатит (АІГ), IgG4-асоційований холангіт та гранулематозний гепатит [11], первинний біліарний холангіт, амілоїдоз печінки [120]. Синдром перекреста (overlap-синдром) АІГ/ПСХ частіше визначається у пацієнтів з ВК, ніж у пацієнтів з ХК [66].

Імуносупресивна терапія преднізолоном окремо або в комбінації з азатиоприном є основним терапевтичним режимом АІГ і продовжує тривалість життя цих пацієнтів. При гранулематозному гепатиті для лікування використовуються кортикостероїди та імуносупресивні препарати [66]. Проте методи лікування ЗЗК можуть негативно

впливати на печінку та спричиняти токсичний гепатит (наприклад, тіопурини, метотрексат, анти-TNF антитіла та інгібітори JAK). Крім того, імуносупресія може призвести до реактивації гепатиту В або спричинити гепатит, опосередкований іншими вірусами, такими як цитомегаловірус, вірус Епштейн-Барра та інші [11].

Ризик НАЖХП удвічі вищий у пацієнтів із ЗЗК порівняно зі здоровими людьми [127]. Недоїдання [128, 129] з накопиченням жирової тканини та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є станами, пов'язаними із ЗЗК. Вісцеральний жир і дисфункція печінки, пов'язана з НАЖХП, можуть погіршувати запалення кишечника. Оскільки було доведено, що середземноморська дієта покращує стан організму як при ожирінні, так і при НАЖХП, ця дієта може бути корисною та покращити якість життя (ЯЖ) у пацієнтів з ЗЗК [130]. При НАЖХП до специфічних факторів ризику ЗЗК належать внутрішньочеревні абсцеси, фістули, важкі форми коліту, втрата білка [66].

Серцево-судинні прояви при ЗЗК здебільшого виникають як імуноасоційований патогенез, зокрема перикардит, міокардит, венозні та артеріальні тромбоемболії, аритмії та порушення провідності, інфекційний ендокардит та артеріїт Такаясу. Перикардит є найчастішим серцево-судинним проявом у пацієнтів із ЗЗК, але не завжди пов'язаний з активністю ЗЗК [66]. Також є підвищений ризик міокардиту при ЗЗК [13, 131]. ЗЗК є фактором ризику інсульту [132], проте у популяції із ЗЗК виявлено нижчі показники аритмій, пов'язаних з госпіталізацією, порівняно із загальною популяцією [133]. У проспективній когорті спостерігався підвищений ризик виникнення аневризми кишечника при ЗЗК [134].

Судинні ПЗКП при ЗЗК розглядаються як результат системного запалення разом з ендотеліальною дисфункцією [11, 135], а також гіперкоагуляції, що сприяє розвитку передчасного атеросклерозу у цих хворих [136]. У 13 одноцентрових дослідженнях та 2 багатоцентрових лонгітудінальних дослідженнях було повідомлено про підвищення жорсткості аорти, що вважається незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань, у дорослих з ЗЗК порівняно з відповідними контрольованими групами, навіть після коригування на відомі фактори ризику. Пацієнти з ЗЗК мають підвищений ризик гострого інфаркту міокарда та серцевої недостатності, а також цереброваскулярних інсультів [11, 131]. Відносний ризик

гострого інфаркту міокарду найвищий у молодших пацієнтів із ЗЗК та зменшується з віком [137, 138]. У загальнонаціональному когортному дослідженні пацієнтів з ЗЗК та попередньою історією гострих артеріальних подій застосування анти-TNF та тіопуринів було пов'язано зі зменшенням ризику повторних гострих артеріальних подій [139].

Пацієнти з ЗЗК мають підвищений ризик венозних тромбоемболічних (ВТЕ) подій, зокрема тромбозу глибоких вен (ТГВ), спланхнічної тромбоемболії та емболії легеневої артерії. Ризик ВТЕ загалом збільшується приблизно втричі. Патофізіологія, що лежить в основі підвищеного ризику ВТЕ у пацієнтів із ЗЗК, не до кінця вивчена. Ендотеліальна дисфункція, активація тромбоцитів та порушення фібринолізу можуть бути факторами, що сприяють цьому. Ризик ускладнень ВТЕ збільшується із тяжкістю запалення і є найвищим у госпіталізованих пацієнтів із ЗЗК з гострим тяжким колітом [11, 140]. Пацієнти із ЗЗК мають удвічі більшу ймовірність розвитку ВТЕ, ніж особи без ЗЗК [141, 142, 143].

Профілактична антикоагулянтна терапія рекомендується пацієнтам з високим ризиком (госпіталізованим через активну фазу або хірургічне втручання) з ВТЕ. Досі немає доказів профілактики активного захворювання в амбулаторних пацієнтів із ЗЗК. Однак оскільки багато ВТЕ виникають у амбулаторних пацієнтів із ЗЗК, необхідні рекомендації щодо профілактики ВТЕ, коли у пацієнтів із ЗЗК є гострі або хронічно активні захворювання. Гострі тромбози глибоких вен та легенева емболія лікуються за допомогою антикоагулянтів відповідно до міжнародних рекомендацій [66, 140, 144, 145, 146, 147].

Пацієнти із ЗЗК, мають високий рівень дефіциту заліза з несприятливими клінічними наслідками, зокрема анемією різного ступеня вираженості [13, 148, 149, 150]. Дефіцит заліза, а також анемія є поширеним проявом ЗЗК, що виникає переважно через хронічне запалення та/або крововтрату [151, 152, 153]. Інші автори вважають, що залізодефіцитна анемія може виникати як поширений системний прояв, з поширеністю до 90%, що суттєво впливає на якість життя як у періоди активного захворювання, так і в період ремісії [154]. Внутрішньовенне введення заліза –

поширений метод лікування анемії та дефіциту заліза, спричиненого ЗЗК, – може спричинити гіпофосфатемію [155].

Лікування тіопурином та жовчні камені є найпоширенішими причинами формування гострого панкреатиту (ГПТ) у пацієнтів із ЗЗК, а ГПТ, спричинений тіопурином, зазвичай не ускладнюється та проходить самостійно [66, 156]. Гострий ідіопатичний панкреатит є рідкісним ПЗКП, переважно спостерігається у пацієнтів з ХК. Хоча поширеність становить 2,2 % у педіатричних пацієнтів, лише 0,06 % дорослих пацієнтів мали ГПТ в одному з популяційних досліджень до діагностики ЗЗК [11, 157]. Він частіше трапляється при виразковому коліті та має високий ризик рецидиву [157]. Гострий ідіопатичний панкреатит як ПЗКП необхідно відрізнити від панкреатиту, спричиненого специфічними для ЗЗК ліками, такими як азатіоприн або, в рідкісних випадках, 5-аміносаліцилова кислота (5-АСК) [11].

Аутоімунний панкреатит (АІП) спостерігається в контексті ЗЗК. АІП типу 2 частіше трапляється в пацієнтів із ЗЗК, ніж у загальній популяції [11, 158, 159]. Антитіла до екзокринної тканини підшлункової залози наявні у 15–40% пацієнтів з ХК, але не у пацієнтів з ВК. Підвищений рівень амілази в крові може спостерігатися у 17,0 % пацієнтів з ХК і 9,0 % пацієнтів з ВК. Підвищені показники ліпази виявляються у 9,0 % пацієнтів з ХК та 7,0 % пацієнтів з ВК. Високий рівень панкреатичних ферментів у сироватці крові може бути пов'язаний з важким перебігом ураження товстої кишки [11, 157, 160]. Більшість випадків хронічного панкреатиту (ХП) у пацієнтів із ЗЗК є ідіопатичними, а ПСХ є менш поширеною причиною [11, 158].

Хронічний панкреатит при ЗЗК характеризується наявністю аномалій панкреатичної протоки, функціональних порушень та відсутністю паренхіматозної кальцифікації. У 7–77% пацієнтів з ПСХ спостерігаються зміни панкреатичної протоки. У пацієнтів із ЗЗК часто спостерігається низький рівень еластази у фекаліях, що відображає порушення екзокринної функції. У пацієнтів із екзокринною дисфункцією частіше трапляється панкреатична дисфункція (22% проти 14% відповідно) [13, 161]. Екзокринна панкреатична недостатність є найпоширенішим

симптомом панкреатиту при ЗЗК, але її клінічне значення залишається не до кінця вивченим [66, 159].

Пацієнти із ЗЗК мають підвищений ризик розвитку остеопорозу та остеопоротичних переломів, особливо хребта [13, 162, 163, 164, 165], що пов'язано із використанням стероїдів [166, 167]. Метааналіз виявив на 32% підвищений ризик розвитку остеопорозу або остеопоротичних переломів при ЗЗК порівняно з контрольною групою. Зниження мінеральної щільності кісток при ЗЗК розвивається на фоні системного запалення, застосування кортикостероїдів, зниженого індексу маси тіла (ІМТ), куріння, мальабсорбції вітамінів D та K і кальцію, недоїдання, зниженої фізичної активності на тлі генетичних факторів [13, 168]. Ризик смертності після перелому стегна був підвищений, особливо у жінок з хворобою Крона [169].

Бронхолегеневі прояви трапляються рідко, але все частіше діагностуються. Вони мають високу варіабельність і можуть уражати всі сегменти бронхолегеневого тракту. Окрім ураження дихальних шляхів, інтерстиціальна хвороба легень та гранулематозна хвороба легень були описані як ПЗКП при ЗЗК. Інтерстиціальна хвороба легень є пов'язаною переважно з ВК, тоді як гранулематозна хвороба легень пов'язана з ХК [11, 170, 171, 172]. Бронхолегеневі ПЗКП можуть виникати навіть після колектомії у пацієнтів з ВК [11].

Інші рідкісні ПЗКП (які також можуть бути рідкісними побічними ефектами ліків) включають гломерулонефрит, амілоїдоз, нефролітіаз, перикардит/міокардит [11]. Ішемічна оптична нейропатія є можливим ПЗКП при ЗЗК [173]. Поширеність мігрені також значно вища у пацієнтів із ЗЗК [174]. Вплив розвитку захворювань щитоподібної залози при ЗЗК все ще є суперечливим [175]. Кілька великих когорт не виявили зв'язку між аутоімунним тиреоїдитом та ЗЗК, однак одне данське дослідження вказувало на підвищення ризику розвитку гіпогонадізму при ЗЗК. Хоча старіння є основним фактором, що зумовлює ризик гіпогонадізму як у чоловіків, так і у жінок, гіпогонадізм може виникати у пацієнтів із ЗЗК і може бути вторинним до ліків, хронічного запалення або обох факторів. Відомо, що прозапальні цитокіни, такі як $\text{TNF}\alpha$, IL-1 та IL-6, пригнічують вироблення тестостерону клітинами Лейдіга та стероїдогенез клітин яєчників. Гіпогонадізм призводить до багатьох потенційних

клінічних ознак, зокрема втоми, зміни сексуальної функції, еректильної дисфункції та порушення роботи органів дихання у чоловіків та жінок. У контексті ЗЗК гіпогонадізм також може бути наслідком вживання опіоїдів [13].

Диференціація побічних ефектів ліків (наприклад, панкреатит, спричинений азатіоприном або терапією 5-аміноссиліциловою кислотою (5-АСК); шкірні ураження, спричинені терапією анти-TNF) та ПЗКП може бути особливо складною, проте необхідно намагатися її виконати для оптимізації лікування [11].

1.3. Роль мікробіоти та порушення бар'єрної функції кишечника у виникненні запальних захворювань кишечника

Мікробіота кишечника є важливим регулятором здоров'я та захворювань людини завдяки взаємодії з імунною системою [176, 177]. Мікробіота людини складається з 10–100 трильйонів мікроорганізмів, зокрема бактерій, вірусів, найпростіших та грибів, серед яких бактерії є найпоширенішими, з щільністю 10^{11} – 10^{12} клітин/мл. Понад 99% бактерій належать до типів Firmicutes, Bacteroides, Proteus та Actinomycetes [178, 179]. Хоча бактерії належать до чотирьох типів (Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria та Actinobacteria), більшість з них належать до Firmicutes або Bacteroidetes [114].

В нормі коменсальні мікроби виробляють корисні метаболіти, щоб підтримувати непроникний бар'єр, що складається з неушкоджених шарів слизової оболонки та епітелію [18, 180]. Кишковий бар'єр включає механічні, хімічні, імунні та мікробні бар'єри [19, 181]. Здоровий шар слизу відіграє вирішальну роль у підтримці симбіотичних відносин між хазяїном та кишковою мікробіотою для кишкового гомеостазу. Шар слизу створює просторове розділення між мікробами та кишковим епітелієм, але також служить селективним фільтром, що дозволяє критично важливу взаємодію між хазяїном та мікробами. Кишкові мікроби виробляють багато важливих малих молекул та поживних речовин, отриманих з їжі, для належних імунних, кишкових та метаболічних функцій хазяїна. Одночасно хазяїн виробляє слиз, антимікробні пептиди та імуноглобуліни, які не тільки стримують мікроби, а й допомагають відбирати, жити та формувати регіональні кишкові

мікробіоми. Як клінічні, так і експериментальні дослідження вказують на порушення функції кишкового бар'єру як важливий фактор, що сприяє ризику та розвитку ЗЗК. Тонший шар слизу залишає кишковий епітелій відкритим для мікробів просвіту та індукує імунну активацію, що призводить до запальної реакції [18]. Порушення функції кишкового бар'єра може служити біомаркером ризику розвитку хвороби Крона [182].

Мікробіом кишечника людини виконує важливі функції для здоров'я та розвитку захворювань людини [183, 184]. Класичним прикладом кометаболізму мікробів хазяїна та кишечника є біосинтез первинних жовчних кислот та їх подальша декон'югація та трансформація мікробіомом кишечника [183, 185, 186].

Коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК) є продуктами бактеріальної ферментації та відіграють важливу роль у кишковому гомеостазі. Пропіонат та ацетат переважно виробляються *Bacteroidetes*, тоді як бутират переважно виробляється *Firmicutes*. КЖК можуть використовуватися як джерело вуглецю кишковими епітеліальними клітинами, а також зв'язуватися з рецепторами, пов'язаними з G-білком (GPCR). КЖК відіграють важливу роль у загоєнні слизової оболонки, деацетилюванні гістонів та експресії генів. Крім того, КЖК проявляють імуномодулюючу активність, зокрема розвиток Treg, продукцію цитокінів та протизапальну дію. КЖК регулюють мікробну популяцію, змінюючи екологічне середовище для відбору специфічних членів мікробної спільноти [18, 19].

Ароматичні амінокислоти мікробного походження можуть відігравати важливу роль в активації імунітету, функції кишкового епітеліального бар'єру та у сприянні протизапальним або антиоксидантним умовам. Ці метаболіти, часто сполуки індолу, виробляються різними видами мікробів під час розщеплення триптофану або інших ароматичних амінокислот. Катаболіти амінокислот мікробного походження потрапляють у системний кровотік для взаємодії з рецепторами хазяїна. Рівень триптофану та метаболітів триптофану в сироватці крові знижений при ЗЗК, особливо серед пацієнтів із ВК, а пацієнти із ЗЗК демонструють знижену здатність використовувати триптофан. Катаболіти триптофану мікробного походження служать сигнальною молекулою хазяїна шляхом активації арилвуглеводневого

рецептора (AHR) або рецептора прегнану Х. АHR високо експресується в кишковому епітелії та сприяє експресії генів, що беруть участь у підтримці цілісності бар'єру та диференціації імунних клітин. Активуючі ліганди АHR включають різноманітні метаболіти триптофану: індолакрилову кислоту, індол-3-пропіонову кислоту, індол-3-етанол, індол-3-піруват та індол-3-альдегід. Введення триптофану та деяких метаболітів, зменшує тяжкість коліту в мишачій моделі, що підвищує ймовірність того, що вони можуть мати терапевтичний потенціал при ЗЗК [18, 19]. Використання триптофану у раціоні як поживної речовини для пацієнтів із ЗЗК є обґрунтованим [187, 188].

Імуноглобуліни слизової оболонки пов'язують з розвитком ЗЗК. Імуноглобуліни слизової оболонки – це антитіла, що виробляються багатими на В-клітини індуктивними ділянками слизової оболонки. Серед різних класів імуноглобінів слизової оболонки роль імуноглобіну А (IgA) в ЗЗК є найбільш вивченою. Селективно збагачені фекальні бактерії, що зв'язуються з IgA, у пацієнтів із ЗЗК викликають більш важкий коліт в експерименті. Специфічні моноклональні IgA активують локуси утилізації полісахаридів *Bacteroides thetaiotaomicron* та сприяють епітеліальній адгезії *Bacteroides fragilis* [18, 19].

Кишковий мікробіом чутливий до впливу факторів навколишнього середовища. Ця взаємодія може сприяти розвитку кишкових та системних захворювань, зокрема ЗЗК [189]. Дієта є важливим і домінуючим фактором формування та функціонування кишкової мікрофлори. Експериментальне дослідження на тваринах показало, що дієта з низьким вмістом клітковини протягом кількох поколінь призводить до прогресуючих і незворотних змін у кишковій мікробіоті, зокрема до зменшення різноманітності та втрати мікробів, що перетравлюють полісахариди. Окрім дієти, зв'язок між курінням, грудним вигодовуванням, міським життям, забруднювачами та впливом ксенобіотиків був врахований як фактор ризику в метааналізі обсерваційних досліджень ЗЗК. Порушення циркадного ритму можуть посилити запалення кишечника та більш агресивну хворобу Крона. Порушення добових коливань деяких членів кишкової мікробіоти потенційно сприяють дисбалансу у взаємодії між господарем і мікробами та сприяють ризику та прогресуванню ЗЗК [18, 190, 191].

F. prausnitzii, *R. intestinalis* та *B. faecis* покращують цілісність епітеліального бар'єра та обмежують запальні реакції [192].

Рівні *Bifidobacterium longum*, *Eubacterium rectale*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis* та інших корисних бактерій при ВК значно знижені, тоді як відносна чисельність та швидкість росту шкідливих бактерій, таких як *Bacteroides fragilis*, підвищені. *Ruminococcus torques* та *Ruminococcus* також збагачені при ВК та ХК на початку захворювання. Транскрипційна активність невеликої кількості штамів також зростає, що підтверджується значними відмінностями в чисельності *Clostridium hathewayi*, *Clostridium bolteae* та *Ruminococcus gnavus*. Родини *Christensenellaceae*, *Coriobacteriaceae* та, зокрема, *Clostridium leptum* знижуються, тоді як *Actinomyces* spp., *Veillonella* spp., а також *Escherichia coli* зростають у пацієнтів з ВК. У пацієнтів з ВК спостерігається зниження кількості *Eubacterium rectum* та *Akkermansia muciniphila*, тоді як рівень *E. coli* зростає. Чисельність *Intestinibacter* spp. зростає як при хворобі Крона, так і при ВК, тоді як чисельність *Coprococcus* spp. значно зменшується при хворобі Крона. *R. gnavus* значно більш поширений у пацієнтів із ЗЗК [19, 193]. Підвищений оксидативний стрес може бути основним фактором, що формує дисбіоз мікробіома, що спостерігається при ЗЗК, і припускає, що *R. gnavus* може бути важливим членом зміненої кишкової спільноти при ЗЗК [194]. Дослідження також пов'язують збільшення рівня *Fusobacterium nucleatum* з ВК [195].

Ідентифіковано 199 генів, специфічних для ЗЗК, які беруть участь в адгезії, реакціях на оксидативний стрес та утилізації слизу, що сприяє колонізації *R. gnavus* при ЗЗК. Продемонстровано, що *A. muciniphila* є патобіонтом і сприяє розвитку ЗЗК та NOD-подібного рецептора 6 (NLRP6), і визначений як ключовий регулятор чисельності *A. muciniphila*. Гени, пов'язані з ЗЗК, такі як Caspase recruitment domain member 9 family (CARD9), Nucleotide binding oligomerization domain containing 2 (NOD2), Autophagy related 16 like 1 (ATG16L), Immunity related GTPase M (IRGM) та Fucosyltransferase 2 (FUT2), суттєво пов'язані з низькою чисельністю у роді *Roseburia*. Поширеність *Blastocystis* spp. знижена у пацієнтів з активним ЗЗК порівняно зі здоровими особами [19]. Генетичні варіанти ризику, пов'язані з ЗЗК, впливають на

кишкову мікробіоту. Види *Roseburia* є перетворювачами ацетату в бутират, і їх зниження спостерігається у пацієнтів із ЗЗК [196].

Проведені дослідження пов'язують кишкову мікробіоту при ЗЗК з метаболічними дефектами кишкових епітеліальних клітин, особливо через родину Nod-подібних рецепторів (NLR). NLRX1 (нуклеотидно-зв'язуючий олігомерний домен, X1 багатий на лейцин повтор) – це мітохондріально пов'язаний NLR, який має потенційну протизапальну дію при коліті. NLRX1 необхідний для підтримки збалансованого метаболізму глутаміну та бар'єрної функції в кишкових епітеліальних клітинах. Кількість патогенів, пов'язаних з колітом, таких як *Veillonella* spp. та *Clostridium* spp., у мишей з нокаутом NLRX1 збільшилася [19].

Кишечникова мікробіота може виробляти різні метаболіти, щоб запобігти вторгненню патогенних бактерій та сприяти кишковому гомеостазу. Кишкова мікробіота та слиз, що секретується клітинами Панета, відіграють життєво важливу роль у хімічному бар'єрі кишкового тракту [19].

Faecalibacterium prausnitzii, представник групи *Clostridium* IV типу Firmicutes, який є у великій кількості в кишковій мікробіоті, має протизапальну дію. Відносний рівень *F. prausnitzii* знижений у зразках калу пацієнтів із ЗЗК порівняно зі здоровими особами. Зниження рівня *F. prausnitzii* корелювало з рецидивом хвороби Крона після операції. Проведені дослідження виявили в слизовій оболонці та крові товстої кишки людини популяцію Т-регуляторних клітин, подібних до Т-регуляторних клітин 1 типу (TREG), які експресують CD4 та CD8 α (DP8 α Т-клітини) та є специфічними для *F. prausnitzii*. Популяція TREG-клітин кишкового походження знижена у зразках крові пацієнтів із ЗЗК порівняно з пацієнтами з інфекційним колітом або контрольною групою [197].

Описані зміни у вірусній спільноті кишкової мікробіоти пацієнтів із ЗЗК. Бактеріофаги – це віруси, які паразитують та реплікуються всередині бактерії, і їх включення в бактеріальні геноми може впливати на експресію та функцію генів бактерій. За допомогою глибокого метагеномного секвенування повідомлялося про збільшення кількості певних видів бактеріофагів як у просвіті, так і в слизовій оболонці пацієнтів із ЗЗК [18].

Сфінголіпіди, клас молекул, що виробляються як хазяїном, так і мікробами, часто відрізняються у пацієнтів із ЗЗК. Сфінголіпіди, що походять від хазяїна, є важливими сигнальними молекулами, що регулюють запалення, імунітет і були залучені до патогенезу ЗЗК. Однак сфінголіпіди також можуть вироблятися кишковими мікробами, які можуть модулювати імунні відповіді хазяїна. Сфінголіпіди, що виробляються *Bacteroides*, пригнічують проліферацію інваріантних NKT-клітин та захищають від хімічно індукovanого коліту. У пацієнтів із ЗЗК спостерігається знижене вироблення сфінголіпідів, що походять від бактерій, і потенційно компенсується збільшенням сфінголіпідів, що походять від хазяїна [18].

Збільшена кількість шляхів деградації тирозину кишковою мікробною флорою була пов'язана з ЗЗК. Збільшена кількість клостридієвих (*Clostridiaceae*) була спільною як для пацієнтів з ЗЗК, так і для пацієнтів з ревматоїдним артритом (РА), що свідчить про потенційно спільний мікробний зв'язок із запальним артритом. Збільшена кількість ентеробактерій при ЗЗК може бути пов'язана з наслідками попереднього хірургічного втручання на кишечнику та підкреслює важливість контролю і його корекції [198]. Дисбактеріоз, що характеризується відповідними змінами пири СпА, так і РА, і свідчить про відтворюване збільшення *R. gnavus*, яке є специфічним для СпА і маркером активності захворювання. Це спостереження узгоджується з відомою прозапальною роллю цієї бактерії та її зв'язком із ЗЗК. Це може пояснити зв'язок, що існує між СпА та ЗЗК [199].

У пацієнтів із ЗЗК та спондилоартритом (СпА) спостерігається підвищена кількість роду *Dialister*, що позитивно корелює з активністю захворювання. *Escherichia coli*, що ідентифікована від хворих на ХК та СпА, індукувала поляризацію. У моделі гнотобіотичних мишей з ПСХ/ВК у брижових лімфатичних вузлах гнотобіотичних мишей з ПСХ/ВК були ідентифіковані *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* та *Enterococcus gallinarum*. Порушення кишкового бар'єру, спричинене *K. pneumoniae*, пов'язане з транслокацією бактерій та праймуванням Th17 до печінки. Ці бактерії можуть призводити до прогресування захворювання гепатобіліарного тракту через відповідь Th17 у товстій кишці та печінці [66].

Зміни у складі та продуктах метаболізму мікробіоти можуть впливати на вироблення клітин вродженого імунітету у пацієнтів із ЗЗК. Спостерігалися значні відмінності у складі мікробіому між братами та сестрами з HLA-B27+ та HLA-B27–, а також здоровими людьми контрольної групи, що вказує на те, що генетичний фон може впливати на склад та чисельність мікробіому [66].

Пробіотики можуть бути додатковим інструментом у лікуванні ЗЗК [200]. Втручання на основі мікробіому активно досліджуються для лікування ЗЗК, але поки що їх перспективи залишаються нереалізованими. Запропоновані мікробні методи лікування ЗЗК включають фекальну мікробну трансплантацію (ФМТ), пробіотики, синбіотики, пребіотики та постбіотики. Основні принципи цих методів полягають у введенні або сприянні розвитку потенційно корисних мікробів у пацієнтів із ЗЗК. ФМТ, як видається, ефективна для пацієнтів з виразковим колітом у кількох клінічних випробуваннях, проте довгостроковий ефект залишається невідомим [18, 201, 202, 203]. Досі жоден комерційний пробіотик не продемонстрував ефективності в лікуванні ЗЗК у клінічних випробуваннях [18, 204]. Стратегія лікування пробіотиками, спрямована на зменшення кишкових грибків та дисбактеріозу, може послабити тяжкість ЗЗК [205]. Регулярне лікування *B. adolescentis* може покращити терапевтичний ефект при ЗЗК [182]. Рифаксимін може, за потреби, мати синергічний ефект з імуномодуляторами при ЗЗК, впливаючи як на мікробну, так і на імунологічну сторони порушення кишкового бар'єру [206].

Проведено кілька клінічних випробувань щодо впливу дієтичного втручання при ЗЗК, але вони виявилися неефективними [18, 204]. Як стероїди, так і ентеральне харчування індукують клінічну ремісію. У пацієнтів з ремісією, індукованою ентеральним харчуванням, спостерігалася вища швидкість загоєння слизової оболонки, і це було пов'язано з різним змінами у складі кишкової мікробіоти [207]. Споживання кефіру може модулювати кишкову мікробіоту, а регулярне споживання кефіру може покращити якість життя пацієнта в короткостроковій перспективі [208].

Адгезивно-інвазивні кишкові палички (*Escherichia coli*) пов'язані із ЗЗК, а мітохондріальна дисфункція спостерігалася в біопсійних зразках у цих пацієнтів. Епітеліально-мітохондріальна фрагментація, спричинена *E. coli*-LF82, може бути

спрямована на підтримку клітинного гомеостазу та пом'якшення втрати функції епітеліального бар'єру, спричиненої інфекцією [209, 210].

GUT-103 та GUT-108, живі біотерапевтичні продукти, раціонально розроблені для доповнення відсутніх або недостатньо представлених функцій у дисбіотичному мікробіомі пацієнтів із ЗЗК. GUT-103, що складається з 17 штамів, які синергічно забезпечують захисне та стійке приживлення в запальному середовищі ЗЗК, запобігав хронічному імуніопосередкованому коліту та лікував його. Терапевтичне застосування GUT-108 усунуло встановлений коліт у гуманізованій хронічній Т-клітинно-опосередкованій мишачій моделі. Він зменшував кількість патобіонтів, одночасно розширюючи кількість резидентних захисних бактерій; виробляв метаболіти, що сприяють загоєнню слизової оболонки та імунорегуляторним реакціям; зменшував кількість запальних цитокінів та клітин Th-1 та Th-17; та індукував інтерлейкін-10-продукуючі регуляторні клітини товстої кишки, та IL-10-незалежні гомеостатичні шляхи. GUT-108 є ефективним засобом для лікування та профілактики рецидивів ЗЗК та інших запальних станів, що характеризуються дисбалансом мікробіоти та проникністю слизової оболонки [211].

Вторинна жовчна кислота, урсодезоксихолева кислота (УДХК), має захисну дію в мишачій моделі на запалення товстої кишки. УДХК та її основний метаболіт, літохолієва кислота, захищають від запалення кишечника *in vivo*, принаймні частково, шляхом пригнічення апоптозу епітелію та сприяння бар'єрній функції. Ці дані свідчать про необхідність проведення подальших клінічних випробувань УДХК у пацієнтів із ЗЗК [212].

З'являється все більше доказів того, що стрес негативно впливає на вісь кишечник/мікробіота/мозок, змінюючи проникність слизової оболонки кишечника та секрецію цитокінів, тим самим впливаючи на ризик рецидиву та тяжкість ЗЗК. Враховуючи рецидивуючий характер, терапевтичні стратегії спрямовані, зокрема, на досягнення та підтримку ремісії захворювання. Як альтернатива, ці стратегії зосереджені на запобіганні постійного пошкодження кишечника та супутніх довгострокових ускладнень. Доведено терапевтичний вплив управління стресом при лікуванні ЗЗК [113].

Хоча терапевтичні засоби мікробного походження все ще перебувають на ранніх стадіях, поточні дослідження та клінічні випробування свідчать про те, що дотримання мікробного шляху може бути найбільш плідним для розробки ефективного терапевтичного засобу для ЗЗК [18, 204, 214].

Отже, у всьому світі спостерігається збільшення кількості хворих із ЗЗК, зокрема і в Україні. Отримані дані літературного огляду дають змогу встановити, що не лише ХК, а й К часто асоціює із ПЗПК. В останні десятиліття проводяться різноспрямовані рандомізовані дослідження щодо розробки ефективних методів лікування при ЗЗК, проте через високу вартість, часто суворі критерії щодо призначення біологічної терапії нові лікарські засоби не є доступними для широкого кола хворих із ЗЗК. Також не до кінця вивчено основні патогенетичні механізми, що лежать в основі формування, прогресування ЗЗК, зокрема й ВК. Діагностика ПЗКП у хворих з ВК вимагає подальших досліджень для поглиблення знань щодо патогенетичних механізмів їх формування для розробки ефективних методів їх корекції.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених хворих

На клінічній базі кафедри внутрішньої та сімейної медицини з курсами інструментальної діагностики навчально-наукового інституту післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки Державного вищого навчального закладу (ДВНЗ) «Ужгородський національний університет» проведено клінічне обстеження та лікування 207 хворих з виразковим колітом (ВК), які перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичному відділенні Комунального некомерційного підприємства (КНП) «Ужгородська міська багатoproфільна клінічна лікарня» Ужгородської міської ради ВП «Клінічна лікарня планового лікування», в гастроентерологічному відділенні КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня ім. Андрія Новака» Закарпатської обласної ради (ЗОР), а також перебували під диспансерним спостереженням за місцем проживання у гастроентерологів, сімейних лікарів, дільничних терапевтів за 2015-2026 рр.

Всі наукові дослідження здійснювалися за умови отримання письмової добровільної згоди учасників на проведення діагностичних і терапевтичних процедур і відповідали біоетичним стандартам, встановленим Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації (1964-2016 рр.), Конвенцією Ради Європи щодо прав людини та біомедицини (1997 р.), Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових дослідженнях (1986 р.), нормативами ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародним кодексом медичної етики (1983 р.) та чинним українським законодавством.

Критеріями включення пацієнтів до цього дослідження були:

- наявність ВК (діагноз верифікований відповідно до вимог чинних настанов після проведення колоноскопічного дослідження з подальшою морфологічною оцінкою отриманого біопсійного матеріалу із СО ТК) не менше ніж 6 місяців в

анамнезі, які до проведення цього наукового дослідження не отримували специфічну біологічну терапію;

- наявність у пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком від 20 до 79 років підтвердженого (клінічно, лабораторно, інструментально (морфологічно)) ВК;
- позакишкові прояви у хворих із верифікованим діагнозом ВК.

Критерії виключення хворих з дослідження:

- 1) хвороба Крона;
- 2) целиакція, непереносимість глютену;
- 3) оперативні втручання на кишечнику, зокрема й ускладнення ВК, а також апендектомія терміном виконання до 6-ти місяців;
- 4) долігосигма;
- 5) рак товстої кишки;
- 6) вагітність та лактація;
- 7) псоріаз, в тому числі псиріатичний артрит;
- 8) хронічний панкреатит алкогольного, біліарного генезу;
- 9) ЦД 1 типу та 2 типу у стадії декомпенсації;
- 10) хронічна серцево-судинна недостатність, ниркова недостатність у стадії декомпенсації;
- 11) онкологічні захворювання;
- 12) захворювання кровотворної системи (важкі форми анемії, лімфопроліферативні захворювання, тромбоцитопатії);
- 13) гострі інфекційні захворювання (гострі кишкові інфекції, перенесений COVID-19 в анамнезі до 6-ти місяців);
- 14) психіатричні захворювання, що не дозволяють адекватно оцінювати стан здоров'я та підписувати інформовану згоду на діагностику та лікування;
- 15) туберкульоз легень (активна форма).

Наукове дослідження виконано у три етапи:

- **на I етапі** визначено загально-клінічні особливості ВК у обстежуваних хворих, а також оцінено частоту ПЗКП у обстежуваних пацієнтів. Хворих на I етапі

наукового спостереження поділено на дві групи (І група – пацієнти із ВК та його ПЗПК, а в ІІ групу увійшли хворі із ВК без ПЗПК);

- **на ІІ етапі** наукового спостереження для досягнення поставленої мети та завдань – для детального аналізу клініко-патогенетичних особливостей ВК – відібрано хворих із найбільш частими ПЗКП при ВК та порівняно їх дані із даними пацієнтів 2 групи. При цьому пацієнтів 1 групи поділено на підгрупи, а саме:

- в 1.1 підгрупу увійшли пацієнти з ВК та ураженням опорно-рухового апарату (периферичний артрит, сакроілеїт, анкілозуючий спондилоартрит) – $n=51$;

- в 1.2 підгрупу увійшли пацієнти з ВК та зниженням зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ПЗ) – $n=48$;

- **на ІІІ етапі** наукового дослідження для проведення специфічного лікування при ВК відібрано лише пацієнтів із ПЗКП 1.1 підгрупи, 1.2 підгрупи.

На І етапі наукового дослідження обстежених хворих на ВК розподілили на дві групи залежно від наявності чи відсутності ПЗКП при ВК:

- **в 1 групу** (вони склали основну групу обстежених пацієнтів) віднесено 167 хворих на ВК, в яких захворювання, окрім ураження кишечника, також проявлялось позакишковими проявами. Серед обстежуваних чоловіків було 112 (67,1 %), жінок – 55 (32,9 %). Середній вік становив $52,8 \pm 7,6$ років;

- **2 групу** склали 40 хворих на ВК (група порівняння), у котрих захворювання проявлялось тільки ураженням кишечника. Серед них чоловіків було 16 (40,0 %), жінок 24 (60,0 %). Середній вік становив $44,3 \pm 6,1$ роки.

У контрольну групу увійшло 30 практично здорових осіб (чоловіків було 18 (60,0 %), жінок – 12 (40,0 %). Середній вік складав $50,7 \pm 5,5$ років.

Розподіл обстежених хворих за статтю та віком на І етапі наукового дослідження наведено на рис. 2.1, 2.2.

Отримані результати, що наведені на рис. 2.1, вказують на те, що в 1 групі пацієнтів на 34,2 % переважали особи з ВК чоловічої статі, тоді як серед обстежених хворих 2 групи – на 20,0 % частіше виявлялись пацієнти жіночої статі ($p < 0,01$).

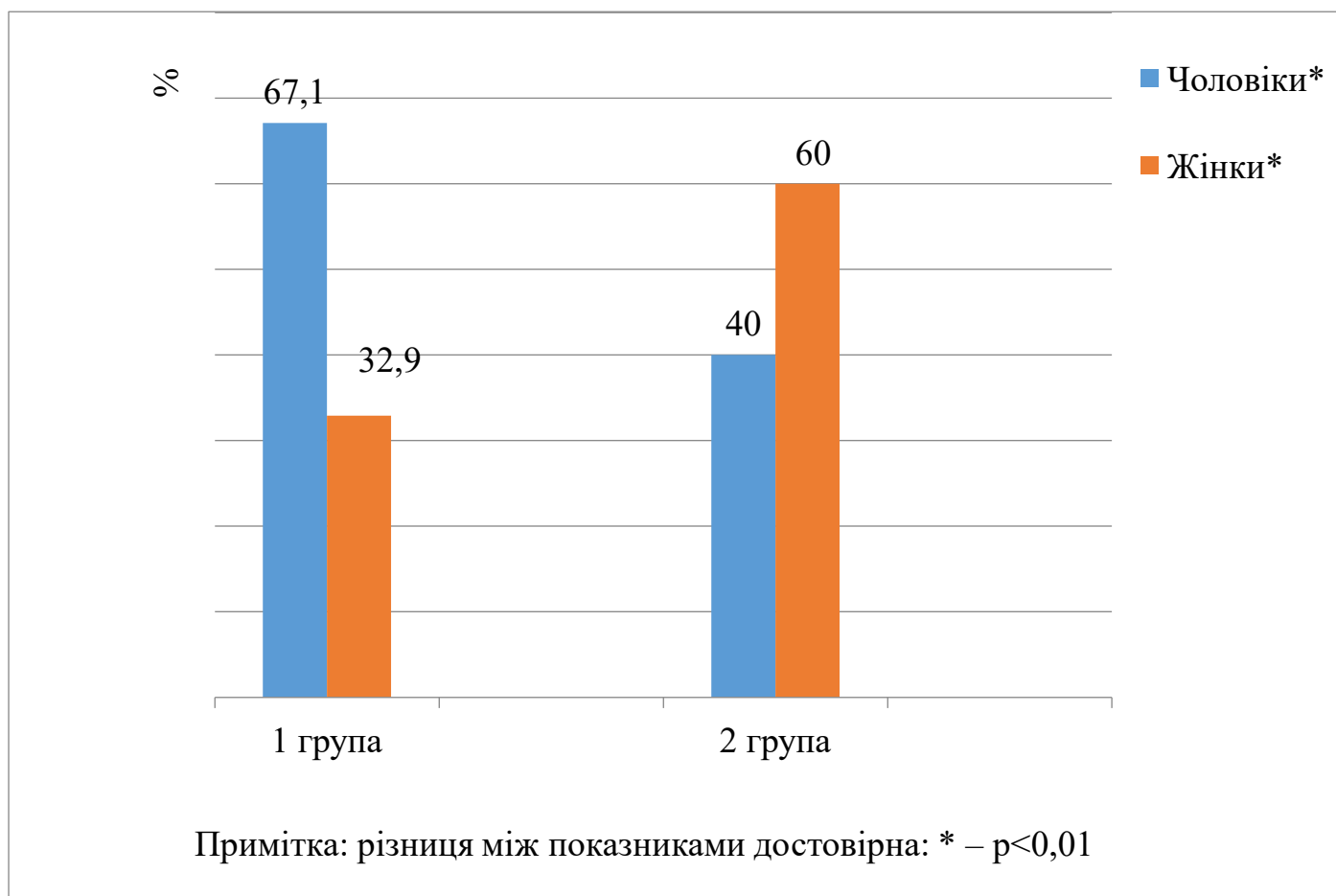
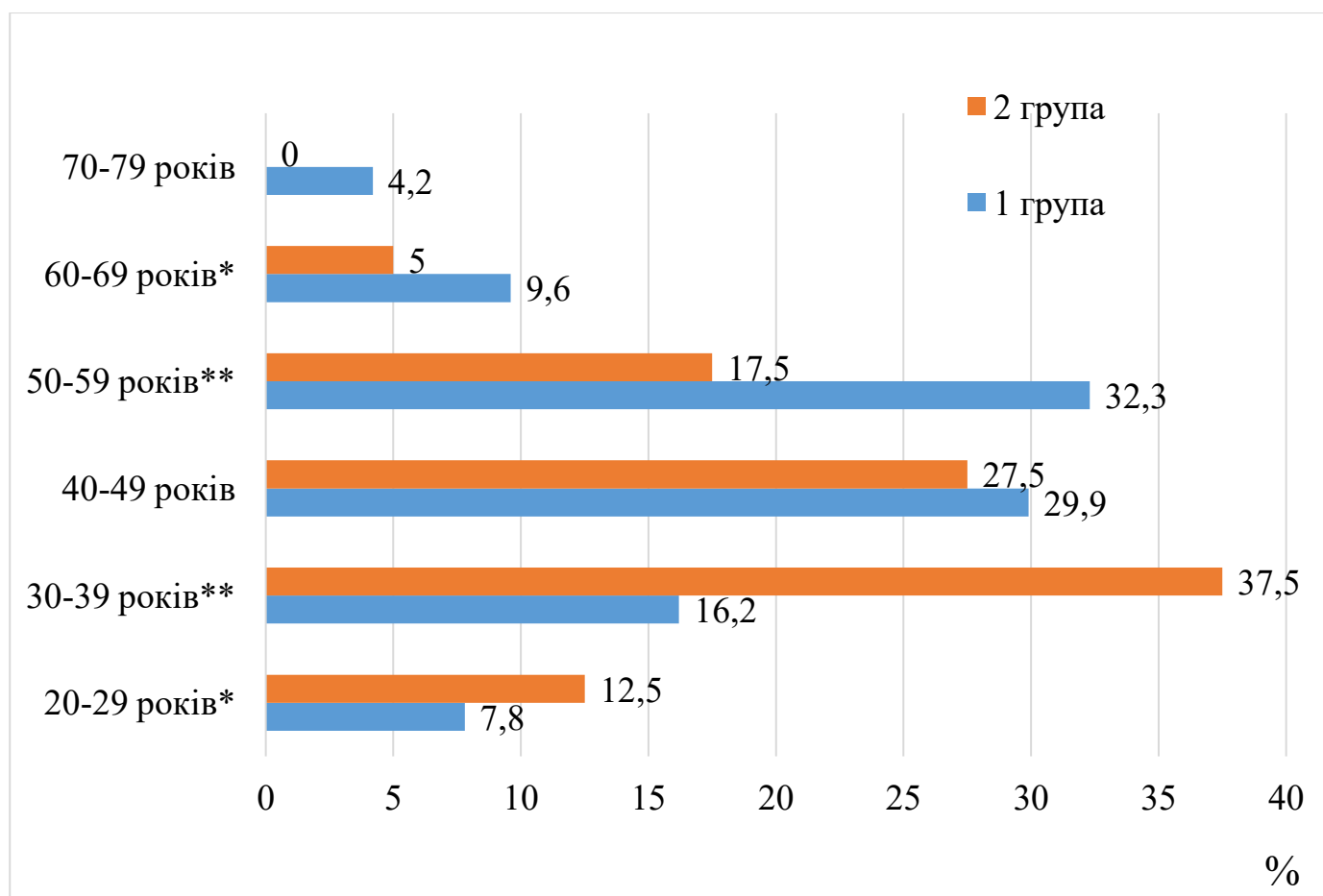


Рис. 2.1. Розподіл обстежених хворих з ВК за статтю

В обох групах обстежених пацієнтів з ВК переважали особи активного, працездатного віку (рис. 2.2). Проте привертає увагу особливість у віковому аспекті залежно від наявності чи відсутності ПЗКП при ВК, а саме – серед хворих 2 групи достовірно частіше встановлено пацієнтів віком від 30 до 39 років (37,5 % обстежених – $p < 0,01$) та осіб від 20 до 29 років (12,5 % – $p < 0,05$). Вік хворих, що відповідав 40-49 рокам, майже з однаковою частотою встановлено в обох групах досліджуваних нами пацієнтів (29,9 % серед хворих 1 групи та 27,5 % – серед осіб 2 групи). Як вказує аналіз отриманих результатів, серед хворих з ВК та ПЗКП захворювання (1 група) частіше реєстровано осіб середнього віку (50-59 років, а саме – 32,3 % обстежених, $p < 0,01$) та осіб віком від 60 до 69 років (9,6 % випадків – $p < 0,01$). В 1 групі обстежених в 4,2 % випадків виявлено осіб віком за 70 років, тоді як з 2 групи в цю вікову категорію не віднесено жодного хворого. Серед хворих з ПЗКП захворювання особи

віком від 20 до 29 та від 30 до 39 років складали лише 7,8 % ($p<0,05$) та 16,2 % ($p<0,01$) відповідно.



Примітка: різниця між показниками достовірна: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

Рис. 2.2. Розподіл обстежених хворих з ВК залежно від віку

Серед обстежених хворих з ВК обох груп переважали мешканці міст Закарпатської області – 106 (63,5 %) осіб 1 групи та 15 (37,5 %) хворих 2 групи, а мешканці сіл складали лише 36,5 % (61 хворий) та 37,5 % (25 осіб) пацієнтів відповідно з 1 та 2 груп (рис. 2.3).

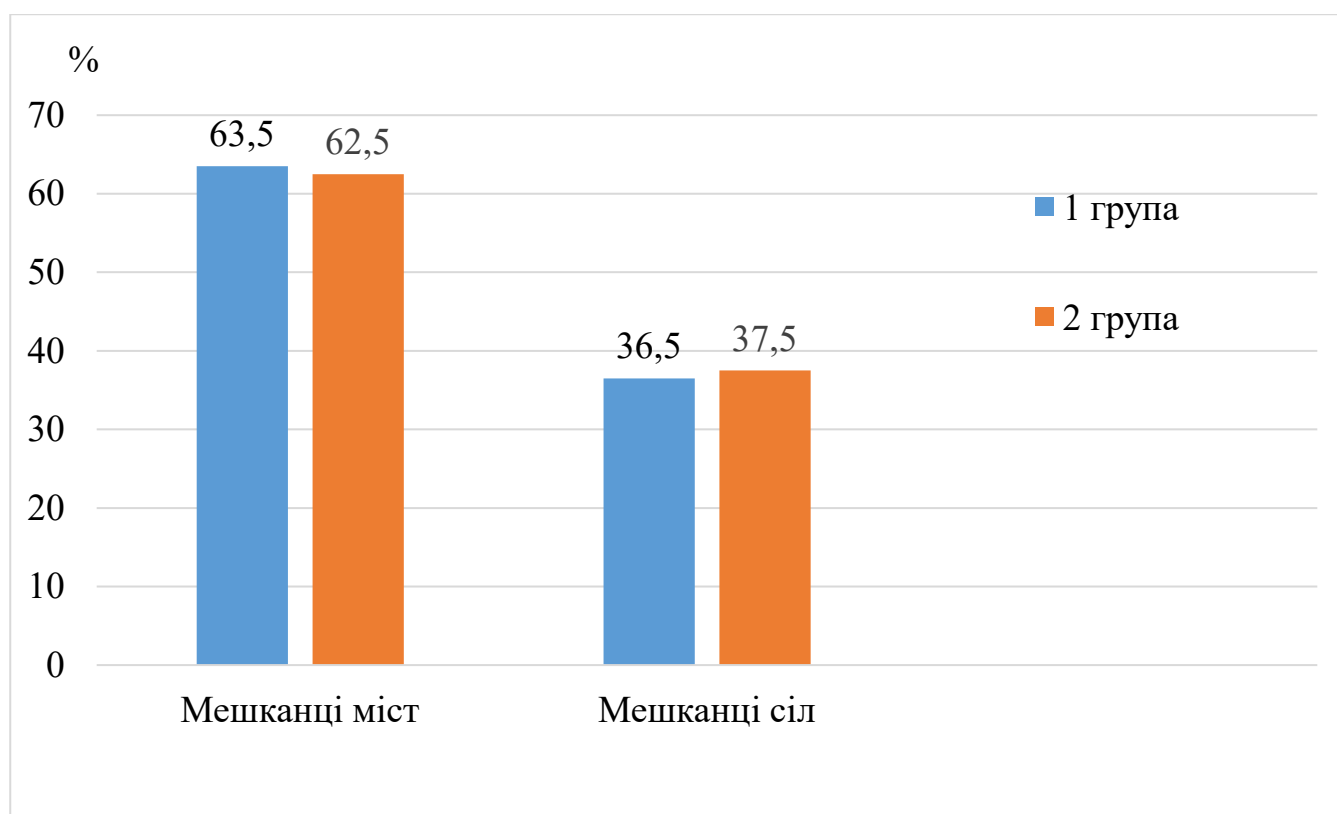


Рис. 2.3. Розподіл обстежених хворих з ВК залежно від місця проживання

Таким чином, як указують отримані результати, є відмінність між групами пацієнтів з ВК за статтю та віком залежно від наявності чи відсутності ПЗКП захворювання. Серед хворих 1 групи ПЗКП при ВК та частіше діагностовано в осіб чоловічої статі, віком від 50 до 59 та від 60 до 69 років відповідно. При оцінці віку та статі серед хворих 2 групи, навпаки, виявлено переважання кількості осіб жіночої статі (на 27,1 % - $p < 0,01$) більш молодого віку (від 20 до 49 років). При цьому також слід відзначити високу частоту ПЗКП, що діагностовано у 80,7 % пацієнтів з ВК.

2.2. Клінічні методи дослідження

Усім обстеженим пацієнтам виконано обстеження з використанням загальноклінічних методів. Визначались та деталізувались скарги в обстежених хворих, здійснювався фізикальний огляд, проведено антропометричні дослідження, а також – аналіз лабораторних та інструментальних методів обстеження. Також хворі, що проходили обстеження та лікування в межах цього наукового спостереження,

проконсультовані суміжними спеціалістами, а саме – ревматологом, офтальмологом, дерматологом, невропатологом, кардіологом, нефрологом тощо.

Всім пацієнтам, які брали участь у дослідженні, було проведено стандартне загальноклінічне обстеження. Здійснено деталізацію та уточнення скарг обстежуваних хворих, виконано фізикальний огляд, проведено антропометричні вимірювання, а також проаналізовано результати лабораторних та інструментальних методів діагностики.

У процесі клінічного оцінювання пацієнтів з ВК визначали характеристики випорожнень згідно з Бристольською шкалою форми фекалій, яка передбачає класифікацію за 7 типами. При цьому тривалість кишкового транзиту скорочується від першого до сьомого типу:

- тип 1 – відокремлені тверді кульки, що важко евакуюються;
- тип 2 – ковбасоподібні грудкуваті фекалії;
- тип 3 – ковбасоподібні фекалії з тріщинами на зовнішній поверхні;
- тип 4 – ковбасоподібні фекалії з рівною поверхнею;
- тип 5 – відокремлені м'які грудочки з рівними контурами, що легко евакуюються;
- тип 6 – відокремлені м'які пористі грудочки з нерівними контурами;
- тип 7 – рідкі фекалії без щільних включень.

Типи 1 та 2 свідчать про запор, типи 5-7 — про діарею. Типи 3 та 4 розглядаються як «нормальне випорожнення» та не є ознакою патологічних станів.

Діагноз ВК встановлювали на основі Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт)», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України № 90 від 11.02.2016 р.

Тяжкості перебігу захворювання визначено за індексом Мейо (Mayo Scoring System) [215]:

Таблиця 2.1

Шкала тяжкості ВК за системою Mayo Scoring System (індекс Мейо)

Параметри	Бали
Частота випорожнень кишечнику за добу	0 балів – нормальна кількість випорожнень; 1 бал – 1 або 2 випорожнення понад норму; 2 бали – 3 або 4 випорожнення понад норму; 3 бали – 5 або більше випорожнень понад норму. Загальний бал – від 0 до 3
Частота кишкових кровотеч	0 балів – відсутність кровотеч; 1 бал – ознаки крові у випорожненнях, які спостерігаються менш ніж у половині випорожнень; 2 бали – ознаки крові у випорожненнях, які спостерігаються більшість часу; 3 бали – постійні кровотечі. Загальний бал – від 0 до 3
Ендоскопічні ознаки	0 балів – нормальна картина або неактивна стадія; 1 бал – легкий ступінь тяжкості (еритема, підвищення судинного малюнка); 2 бали – середній ступінь тяжкості (виражена еритема, відсутність судинного малюнка, ерозії); 3 бали – тяжкий ступінь (спонтанні кровотечі, виразки). Загальний бал — від 0 до 3
Лікарське оцінювання	0 балів – нормальний стан; 1 бал – легкий ступінь; 2 бали – середня тяжкість; 3 бали – тяжкий стан. Загальний бал — від 0 до 3
≤ 2 балів – ремісія; 3–5 балів – легкий ступінь;	

6–10 балів – середній ступінь тяжкості;

11–12 балів – тяжкий ступінь.

В ході антропометричного дослідження пацієнтів із ВК було обраховано індекс маси тіла (ІМТ). На основі отриманих результатів, відповідно до критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), пацієнтів було класифіковано таким чином:

- ІМТ 15,9 і нижче – значний дефіцит маси тіла;
- ІМТ 16,0-18,5 – знижена маса тіла;
- ІМТ 18,5-24,9 – маса тіла в межах норми;
- ІМТ 25,0-29,9 – підвищена маса тіла;
- ІМТ 30,0-34,9 – ожиріння першого ступеня;
- ІМТ 35,0-39,9 – ожиріння другого ступеня;
- ІМТ 40,0 і вище – ожиріння третього ступеня (морбідне ожиріння).

Діагностування серонегативного спондилоартрити проводилося на основі діагностичних стандартів Американського коледжу ревматологів (ACR, 2018), Європейської антиревматичної ліги (EULAR, 2018), діагностичних критеріїв робочої групи CASPAR, а також з урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу наказу МОЗ України від 20.11.2015 № 762 та стандарту медичної допомоги аксіальний спондилоартрит наказу МОЗ України від 17.10.2025 №1582. Для вивчення рухової функції хребта здійснювалася функціональна оцінка мобільності хребтового стовпа та м'язової потужності спини і черевних м'язів (проба Шобера, розгинальні рухи хребта, тест «пальці-підлога», функціональні тести для визначення силової витривалості м'язів-розгиначів спини та черевної стінки), а також з використанням індексів Лекена та тесту Харріса згідно з рекомендаціями Американської академії хірургів-ортопедів (American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS, 2018), Американського коледжу ревматологів (American College of Rheumatology (ACR), 2018), Європейської ліги проти ревматизму (European League Against Rheumatism (EULAR), 2018), Міжнародного товариства дослідження остеоартрозу (OA) (OARSI, 2019). Обстеження хребта передбачало візуальний огляд, пальпаторне дослідження, об'єктивну оцінку болісних відчуттів [216, 217, 218]. Також враховували результати

візуалізаційних методів (рентгенографічного дослідження, комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії) різних відділів хребта.

Хворим виконано рентгенографія уражених суглобів, хребта у двох проєкціях (рентгенографічний апарат Silhouette VR, виробник General Electric, США та рентгенографічний апарат Moviplan 800S, виробник Villa sistemi medicali, Італія). В окремих випадках виконано спіральну комп'ютерну томографію (СКТ) на томографі Toshiba Aquilion CX 128, Японія, а також – при потребі – магнітно-резонансну томографію (МРТ) на апараті Magnetom Aera, фірми Siemens при напруженості магнітного поля 1,5 T).

ЗСН ПЗ (ХП) встановлювали відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989 р.) та за уточненнями МКХ-10, а також Наказу МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті» та Наказу МОЗ України від 04.07.2023 №1204 «Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги хронічний панкреатит» [219].

Всі пацієнти пройшли офтальмологічне обстеження, під час якого визначали гостроту зору (за допомогою таблиці Снеллена), вимірювався внутрішньоочний тиск тонометром iCare, а для огляду передньої частини очного яблука використовувалася щілинна лампа. Якщо внутрішньоочний тиск був у межах норми, проводилося бінокулярне непряме офтальмоскопічне обстеження під дією медикаментозного мідріазу.

2.3 Лабораторно-інструментальні методи дослідження

Апаратура, що використовувалась при здійсненні дисертаційного дослідження, була стандартизована та сертифікована.

Показники загального аналізу крові визначали на автоматичному гематологічному аналізаторі «PCE-210» (фірми «ERMA Inc.», Японія) відповідно до методики їх виконання. При цьому визначали кількість лейкоцитів (WBC), еритроцитів (RBC), тромбоцитів (PLT), рівень гемоглобіну (Hb), а також оцінювали показники лейкоцитарної формули.

Показники біохімічного аналізу крові досліджували на автоматичному біохімічному аналізаторі (GBGChemWell 2910) та напівавтоматичному біохімічному аналізаторі ВА-88, а також проводили оцінку за допомогою загальноприйнятою ручного методу оцінки. Досліджували функціональний стан печінки, оцінювали рівень загального білка та білкових фракцій, показники ліпідного та вуглеводного обмінів, а також рівень С-реактивного протеїну (CRP).

Визначено рівень вітаміну D₃ у сироватці крові за показником 25-гідроксівітаміну D (25(OH)D) із використанням імунохімічного методу з електрохеміцелюмінісцентною детекцією ECLIA – Cobas 6000 (тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія). Показник 25(OH)D < 20 нг/мл оцінювали як дефіцит вітаміну D₃; 20,0 нг/мл - < 30 нг/мл – недостатність вітаміну D₃, а рівень ≥ 30 нг/мл оцінено як оптимальний показник вітаміну D₃.

У сироватці крові та калі методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначали рівень зонуліну (тест-системи фірми «Elabscience», США), а також показник α1-антитрипсину (α1-АТ) (тест-системи фірми «Immundiagnostic AG», Німеччина). На основі отриманих даних проводили розрахунок кліренсу α1-АТ. Методом ІФА визначали рівень фекального кальпротектину (ФКП) (тест-системи «Tecan Sunrise», ImmunDiagnostic, Німеччина). Методом ІФА із використанням тест-системи Human Immunoglobulin (IgG4) Elisa Kit-Cusabio визначено рівень IgG4 сироватці крові.

Кількісне визначення активності α-амілази в сечі здійснено за методом Каравея за допомогою фотоелектроколориметра. Проведено копрологічне дослідження, при якому визначали елементи калу, а саме – рослинну клітковину, м'язові волокна, нейтральний жир, мила, кишковий епітелій, слиз, яйця гельмінтів, найпростіші, кристали, лейкоцити, еритроцити.

Проведено визначення рівня фекальної еластази-1 (ФЕ-1) за допомогою ІФА (тест-системи фірми ScheBo® Biotech AG, Німеччина). Аналіз отриманих даних здійснювали за такою шкалою:

- рівень ФЕ-1 більше 200 мкг/г калу свідчить про збережену зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози (ПЗ);

- рівень ФЕ-1 150-200 мкг/г калу вказує на легку зовнішньосекреторну недостатність (ЗСН) ПЗ;
- рівень ФЕ-1 100-150 мкг/г калу є свідченням помірної ЗСН ПЗ;
- рівень ФЕ-1 менше 100 мкг/г калу вказує на важку ЗСН ПЗ.

Оцінка кількісних та якісних характеристик мікрофлори ТК

Для визначення видового складу та чисельності мікроорганізмів у просвіті ТК здійснювали відбір біоматеріалу (калових мас) вагою 5-6 г у стерильні ємності. Доставка зразків до бактеріологічного відділу відбувалася впродовж 2 годин після збору без використання консервантів.

Бактеріологічний аналіз передбачав вирощування матеріалу на стандартному комплексі селективних та диференційно-діагностичних живильних субстратів для виявлення аеробних та анаеробних мікроорганізмів шляхом послідовних десятикратних розбавлень (10^{-1} - 10^{-9}). Для ідентифікації гемолітичних різновидів кишкової та кокової мікрофлори застосовувався 5% кров'яний агар; для культивування біфідобактерій – живильне середовище Блаурокка; висівання грибів роду *Candida* та інших патогенних грибкових форм здійснювалося на субстраті Сабуро; для ідентифікації ентеробактерій використовувалося середовище Ендо.

Аналіз відхилень у кількісному та якісному складі мікрофлори ТК проводився відповідно до уніфікованої класифікації кишкового дисбактеріозу Куваєвої-Ладодо (1991), що розрізняє чотири стадії дисбіотичних змін:

- 1) **латентна стадія** характеризується зменшенням концентрації біфідо- та лактобактерій в 1-2 рази та появою лактозонегативних штамів *E. coli* у кількості до 20%;
- 2) **пускова стадія** визначається зниженням титру біфідобактерій менше 10^7 /г, збільшенням концентрації кишкової палички, виявленням окремих представників умовно-патогенних мікроорганізмів: *S. aureus* – 10^3 /г, *Candida albicans* – 10^4 /г, *P. vulgaris* або *P. mirabilis* – 10^5 /г;
- 3) **стадія агресії аеробних мікроорганізмів** відзначається прогресивним зменшенням кількості біфідо- та лактобактерій, активним розмноженням

агресивної аеробної флори, підвищенням концентрації умовно-патогенної мікрофлори до $10^7/\text{г}$ та вираженими порушеннями функції кишечника;

- 4) **стадія асоційованого дисбіозу** проявляється активним розмноженням умовно-патогенних мікроорганізмів, включно з ентеропатогенними штамами, та суттєвим пригніченням функціональної активності нормальної кишкової мікрофлори.

Колоноскопичне обстеження

Всім учасникам дослідження було проведено ендоскопічний огляд ТК за стандартною процедурою з використанням відеоколоноскопа Pentax EC-380LKp, Японії. В ході колоноскопичного огляду здійснювалася оцінка стану СО ТК, а саме – аналіз просвіту ТК, оцінка тонуру кишки, виразності складчастості, судинного рисунка, наявності або відсутності гіперемії, набрякості СО ТК та контактної кровоточивості, наявності рихлості та зернистості СО, виявлення дефектних ділянок СО, а також крововиливів, поліпоподібних утворень (псевдополіпів), дивертикулярних змін. Колоноскопію виконували в умовах загального наркозу.

При колоноскопичному дослідженні всім пацієнтам здійснювався забір біопсійних зразків з різних сегментів кишечника для гістологічного аналізу, при якому проводилася оцінка загальної гістологічної структури СО, типу та глибини патологічних змін СО ТК. Отриманий біологічний матеріал з кожної ділянки кишечника фіксувався в 10,0% розчині нейтрального формаліну з подальшим виготовленням парафінових блоків. Тканинні зрізи товщиною 4-5 мкм виготовлялися на ротаційному мікротомі, розміщували на предметних склах, забарвлювалися гематоксиліном-еозином за стандартною методикою. Отримані гістологічні зразки досліджувалися за допомогою світлового мікроскопа MICROmed SEO SCAN. Морфометричний аналіз проводився з використанням системи візуального дослідження гістологічних препаратів. Зображення з гістологічних зразків передавалися на монітор комп'ютера з мікроскопа через відеокамеру Vision CCD Camera. Морфометричне дослідження виконувалося з застосуванням програмного

забезпечення ВідеоТест-5.0, КААРА Image Base та Microsoft Excel на персональному комп'ютері.

Ультразвукове дослідження органів черевної системи

Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) виконували на апараті Aloka ProSound 3500 SX (SSD-3500) за допомогою конвексійного абдомінального датчика Aloka UST-9123 (Hitachi Aloka Medical, Китай). Під час УЗД ОЧП визначали розміри, контури, ехо-структуру печінки, селезінки, підшлункової залози, жовчовивідних шляхів. Дослідження виконували натщесерце.

Біоімпедансометричне дослідження

Для визначення компонентного складу тіла проведено біоімпедансометричне дослідження (аналізатор Momert 7, модель 5863). Методологія передбачала проведення аналізу біоелектричного опору (АБО) на основі п'яти критеріїв: віку, статі, маси тіла, зросту та біологічного опору тканинних структур.

Результати обстеження включали встановлення кількісних характеристик: концентрації жирової, м'язової та кісткової тканин, а також водного балансу організму, показника індексу маси тіла (ІМТ), показника базального метаболізму.

Стандартні величини параметрів були визначені згідно зі статеві-віковими еталонними параметрами, що наведено у таблицях 2.2, 2.3 та 2.4. За норму для кісткової маси було прийнято показник 10,0% і більше.

Таблиця 2.2

Референтні значення вмісту жирової тканини в організмі за показниками біоімпедансометричного дослідження, %

Вік	Жінки				Чоловіки			
	Недос- татньо	Норма	Більше норми	Ожи- ріння	Недос- татньо	Норма	Більше норми	Ожи- ріння
<39	<21	21-23	33-39	>39	<8	8-19	19-25	>25
40-59	<23	23-35	35-40	>40	<11	11-22	22-28	>28
>50	<24	24-36	36-42	>42	<13	13-25	25-30	>30

Таблиця 2.3

Референтні показники м'язової маси за показниками біоімпедансометричного дослідження, кг

Вік	Жінки			Чоловіки		
	Недостатньо	Норма	Більше норми	Недостатньо	Норма	Більше норми
10-14	менше 36	36-43	більше 43	менше 44	44-57	більше 57
15-19	менше 35	35-41	більше 41	менше 43	43-56	більше 56
20-29	менше 34	34-39	більше 39	менше 42	42-54	більше 54
30-39	менше 33	33-38	більше 38	менше 41	41-52	більше 52
40-49	менше 31	31-36	більше 36	менше 40	40-50	більше 50
50-59	менше 29	29-34	більше 34	менше 39	39-48	більше 48
60-69	менше 28	28-33	більше 33	менше 38	38-47	більше 47
70-99	менше 27	27-32	більше 32	менше 37	37-46	більше 46

Таблиця 2.4

Референтні значення вмісту води в тканинах організму за показниками біоімпедансометричного дослідження, %

Вік	Жінки			Чоловіки		
	недостатня маса	нормальна маса	надмірна маса	недостатня маса	нормальна маса	надмірна маса
10-15	менше 57	57-67	більше 67	менше 58	58-72	більше 72
15-30	менше 47	47-57	більше 57	менше 53	53-67	більше 67
31-60	менше 42	43-52	більше 52	менше 47	47-61	більше 62
61-80	менше 37	37-47	більше 47	менше 42	42-56	більше 58

2.4 Характеристика методів лікування в обстежених хворих з ПЗКП при виразковому коліті

На III етапі наукового спостереження для проведення специфічного лікування при ВК відібрано лише пацієнтів із ПЗКП 1.1 підгрупи та 1.2 підгрупи, у яких в анамнезі відсутній прийом біологічної терапії для лікування ВК. Лікування хворих з ПЗКП при ВК здійснено відповідно до вимог уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт)», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України № 90 від 11.02.2016 р. Також всім пацієнтам призначено замісну ферментну терапію із використанням індивідуально підібраних доз поліферментного препарату, залежно від вираженості ЗСН ПЗ, а саме мінітаблетки, що містять панкреатин (порошок з підшлункових залоз свиней), який має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД (одиниць) Євр.Фарм., мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД Євр.Фарм., мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД Євр.Фарм. Хворим 1.2 підгрупи призначено пожиттєвий прийом замісної поліферментної терапії. Базисна терапія (БТ) на III етапі наукового дослідження також включала прийом препарату вітаміну D₃ (холекальциферол), в якому 1 капсула містить холекальциферолу 12,5 мкг (вітаміну D₃ — 500 МО) або 25 мкг (вітаміну D₃ — 1000 МО), або 100 мкг (вітаміну D₃ — 4000 МО). Вітамін D₃ хворим призначено на 2 місяці.

Хворих розподілено на підгрупи, залежно від методу призначеного лікування, спрямованого на зменшення активності ВК, а саме:

- **пацієнти 1.1 А підгрупи (n=17) та 1.2 А підгрупи (n=16)** отримували тофацитиніб (інгібітор янус-кінази – внутрішньоклітинного ферменту, який передає сигнали, що виникають при взаємодії цитокіну або рецептора фактору росту на клітинній мембрані, для впливу на клітинні процеси кровотворення та роботи клітин імунної системи). Тофацитиніб призначали по 10 мг на добу внутрішньо протягом 52 тижнів під систематичним контролем загального аналізу крові та лейкоцитарної формули (один раз на тиждень), а також показників функціонального стану печінки;

- пацієнти 1.1 В підгрупи (n=17) та 1.2 В підгрупи (n=16) отримували адаліумаб (рекомбінантний імуноглобулін (IgG₁) людини, моноклональне антитіло, що містить тільки пептидні послідовності людини) за такою схемою: по 160 мг на тиждні 1 (дозу вводили у вигляді 4-х ін'єкцій в один день) та 80 мг через 2 тиждні (тиждень 2); після індукційної терапії доза адаліумаб становила 40 мг 1 раз на тиждень у вигляді підшкірної ін'єкції протягом 8 тижнів, далі переходили на введення дози препарату по 40 мг один раз на 2 тиждні. Лікування адаліумабом хворі отримували протягом 52 тижнів;

- пацієнти 1.1 С підгрупи (n=17) та 1.2 С підгрупи (n=16) як базисне лікування ВК отримували будесонід по 9 мг на добу у поєднанні з месалазином по 4,0 гр на добу також протягом 52 тижнів.

На фоні призначеного лікування у хворих проведено оцінку динаміки клінічної симптоматики, а також моніторинг показників загального аналізу крові і лейкоцитарної формули, а також функціонального стану печінки та нирок.

2.5 Статистичні методи дослідження

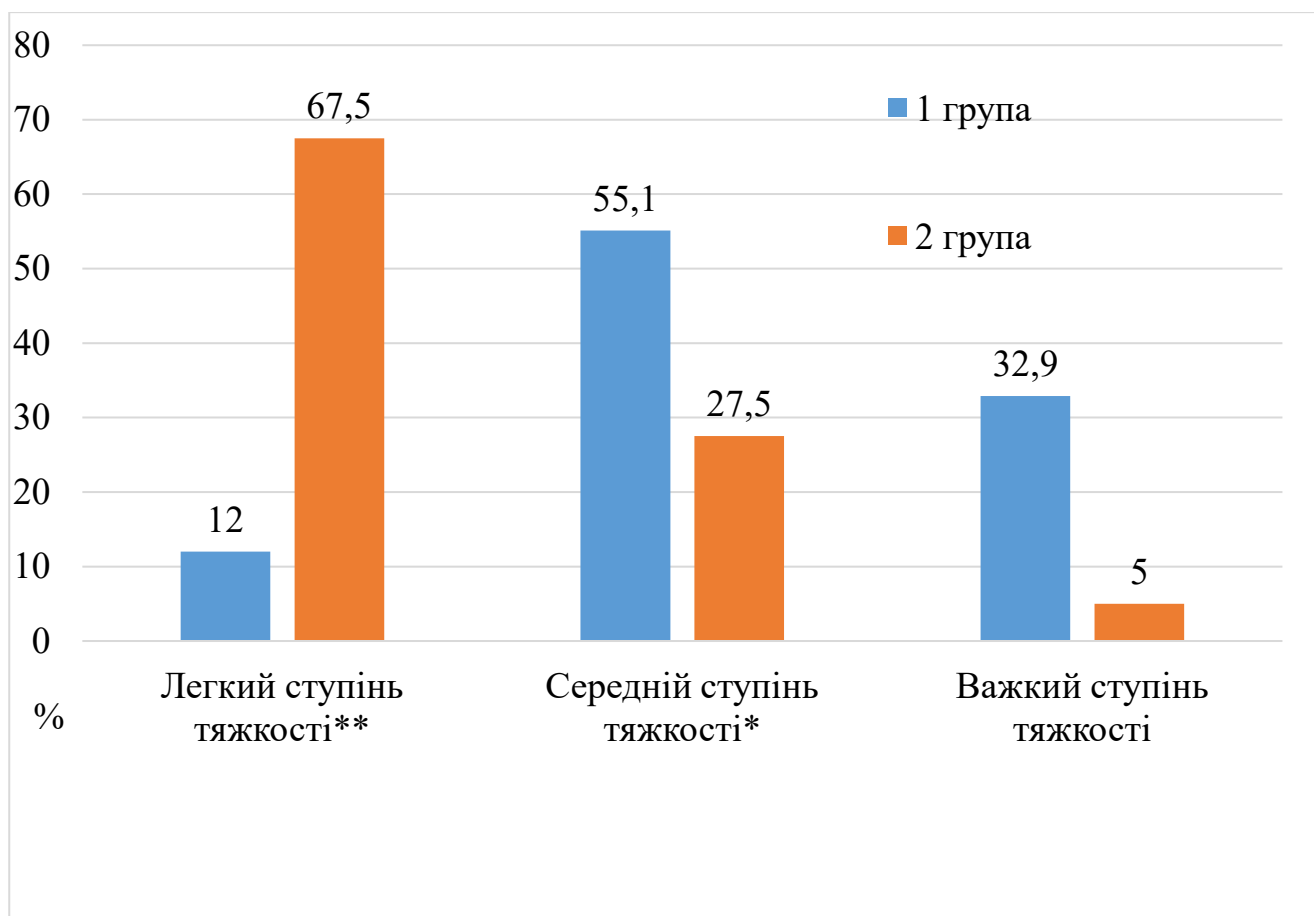
Проведено статистичний аналіз отриманих числових результатів з використанням програм STATISTICA for Windows 10.0 (StatSoft Inc, USA) та Microsoft Excel 2000. Статистичне дослідження передбачало розрахунок описових характеристик, встановлення типу розподілу даних та визначення статистичної достовірності результатів. Перевірка нормальності розподілу здійснювалась за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова, вивчення гістограм, зіставлення середніх арифметичних значень, а також аналізу моди та медіани. Для параметричних змінних із нормальним розподілом розраховувались такі параметри: найбільше та найменше значення, середнє арифметичне вибірки (M), стандартна помилка середнього значення ($M \pm m$) та стандартне відхилення (s). Статистична достовірність різниці між групами визначалась з використанням t-тесту Стюдента. При роботі з непараметричними змінними застосовувались U-тест Манна-Уїтні та критерій χ^2 Пірсона. Для підтвердження нульової гіпотези використовувався рівень статистичної значущості (p), при цьому достовірними визнавались відмінності за умови $p < 0,05$.

Кореляційне дослідження виконувалось методом Пірсона з визначенням коефіцієнта кореляції (r).

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ ЗА НАЯВНСТІ ПОЗАКИШКОВИХ ПРОЯВІВ ЗАХВОРЮВАННЯ

На I етапі наукового спостереження проведено оцінку важкості захворювання за оціночною шкалою Мейо в обстежуваних хворих з ВК – рис. 3.1.



Примітка: різниця між показниками достовірна: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

Рис. 3.1. Розподіл обстежених хворих з ВК залежно від ступеня тяжкості захворювання

Приєднання ПЗКП до ВК вказує на більш важкий перебіг ВК. При цьому якщо у хворих 2 групи діагностовано переважно легкий ступінь тяжкості захворювання (у 67,5 % випадків – $p < 0,001$), в пацієнтів 1 групи (ВК із клінічними ознаками ПЗКП захворювання) діагностовано переважно середній ступінь тяжкості захворювання (у

55,1 % випадків – $p<0,01$). Слід також зазначити, що важкий ступінь перебігу ВК на 27,9 % частіше встановлено у хворих 1 групи, аніж у пацієнтів із ВК без ПЗКП захворювання.

Охарактеризовано тривалість захворювання, що наведено у табл. 3.1.

Таблиця 3.1

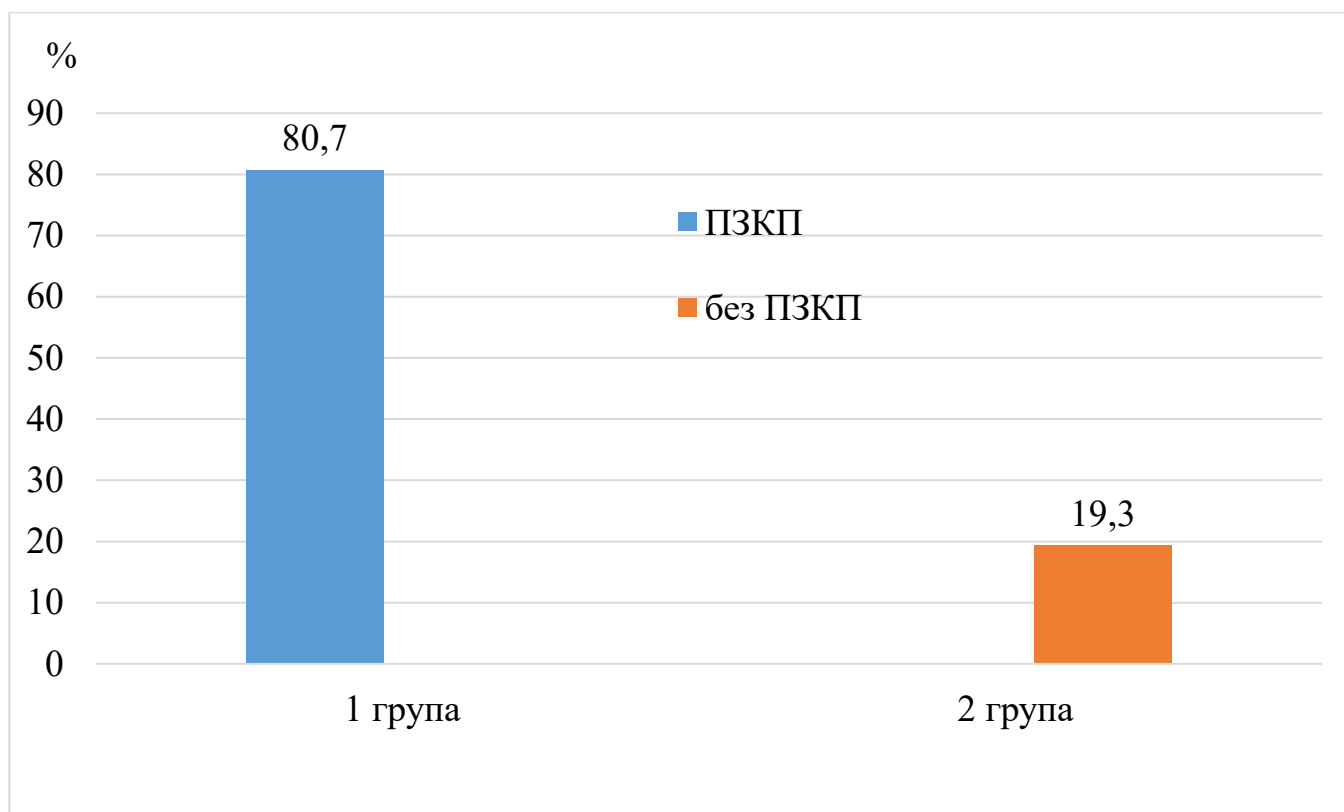
Тривалість захворювання в обстежуваних хворих з ВК

Тривалість захворювання	Обстежені хворі з ВК, Абс.-к-сть / %	
	1 група (n=167)	2 група (n=40)
від 6 міс до 1 року	8 / 4,8 %	1 / 2,5 %
1-5 років	95 / 57,0 % **	12 / 30,0 %
6-10 років	50 / 29,9 %	16 / 40,0 % *
11-15 років	10 / 5,9 %	4 / 10,0 %
16-20 років	4 / 2,4 %	7 / 17,5 % *

Примітка: різниця між показниками у хворих 1 та 2 групи достовірна: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

Як вказують отримані результати, у хворих 2 групи виявлено більш тривалий анамнез захворювання, що пов'язано із більш легким клінічним перебігом ВК без ПЗКП. При цьому серед хворих 2 групи частіше виявлено осіб із тривалістю захворювання від 6 до 10 років (40,0 % випадків – $p<0,01$), а також достовірно частіше характеризувано осіб із анамнезом захворювання від 11 до 15 років (на 4,1 % відповідно) та від 16 до 20 років (на 15,1 % – $p<0,01$). Серед хворих 1 групи з ПЗКП при ВК найчастіше встановлено осіб із тривалістю захворювання від 1 до 5 років, а саме – 57,0 % пацієнтів ($p<0,01$), що пов'язано із більш важким перебігом поєднання ураження кишечника та ПЗКП при ЗЗК.

Оцінено частоту ПЗКП у обстежуваних нами хворих з ВК (рис. 3.2).

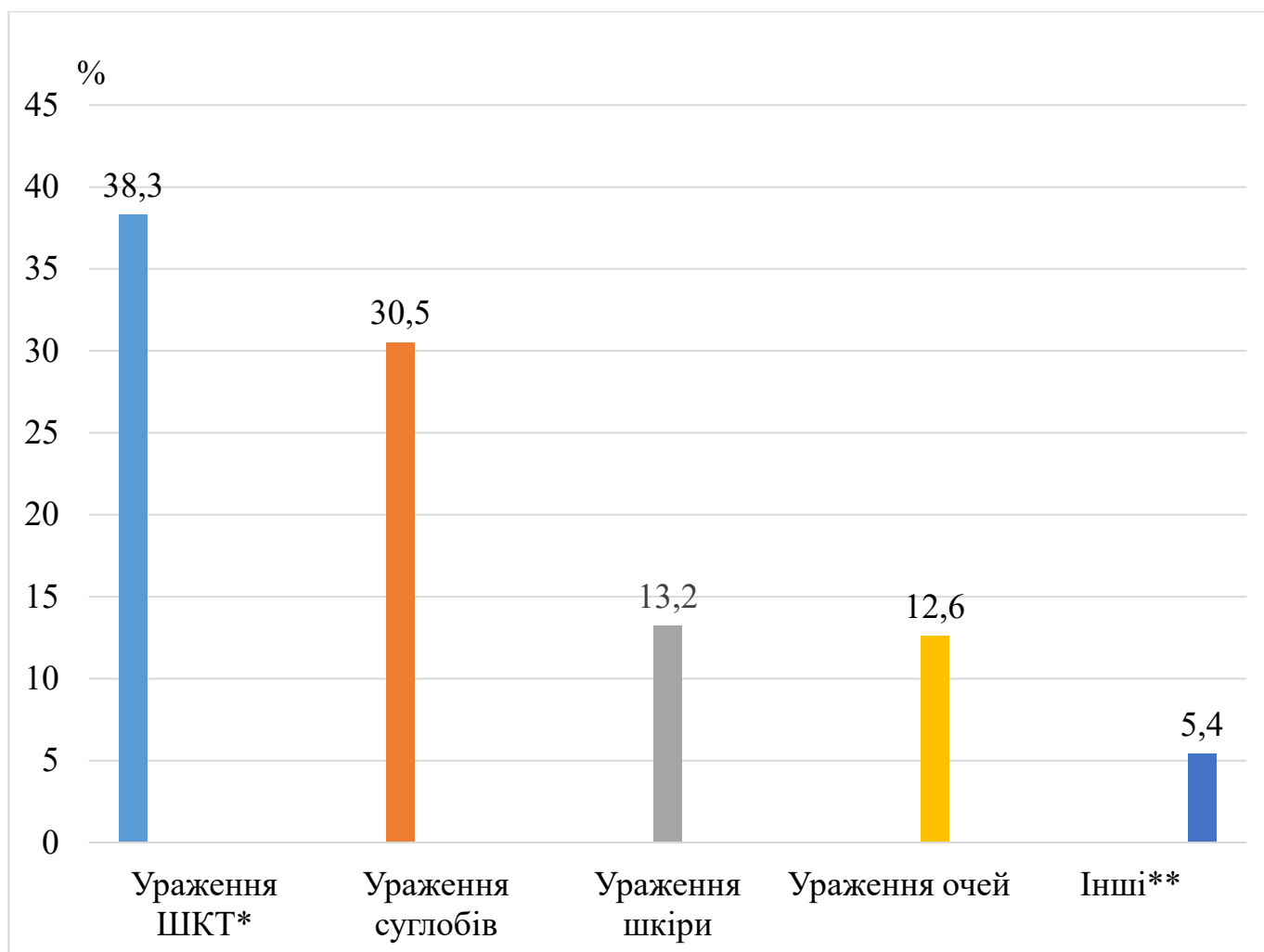


Примітка: різниця між показниками достовірна: * – $p < 0,001$.

Рис. 3.2. Розподіл обстежених хворих з ВК залежно від наявності чи відсутності ПЗКП при ЗЗК

Як вказують результати, що представлено на рис. 3.2, у 80,7 % хворих з ВК мають місце різного характеру ПЗКП захворювання, і лише в 19,3 % випадків хворих ВК проявляється ізольованим ураженням товстої кишки (ТК).

Проаналізовано поширеність найбільш частих ПЗКП при ВК, що представлено на рис. 3.3.



Примітка: різниця між різними ПЗКП у хворих з ВК достовірна:

* – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

Рис. 3.3. Частота та характер ПЗКП у хворих з ВК 1 групи

Як вказують отримані дані, що представлено на рис. 3.3, найбільш частим ПЗПК при ВК є ураження з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) – у 38,3 % обстежених, а також ураження суглобів (УС) – у 30,5 % ($p < 0,01$). Ураження очей та шкіри виявлено достовірно рідше, а саме – у 12,6 % та у 13,2 % обстежених з ВК ($p < 0,01$). Інші ПЗКП, такі як ураження серцево-судинної системи (ССС) (дилятаційна кардіоміопатія), ураження нервової системи (периферична полінейропатія), а також хронічний гломерулонефрит діагностовано лише у 5,4 % обстежених з ВК ($p < 0,001$).

Проведено детальний аналіз щодо характеру та частоти різних ПЗПК у обстежених хворих з ВК 1 групи залежно від важкості перебігу захворювання (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Частота та характер ПЗКП у обстежених хворих залежно від ступеня важкості
ВК**

Ознака	Обстежені хворі з ПЗКП при ВК, Абс.-к-сть / %			
	1 група загалом (n=167)	Залежно від ступеня важкості ВК		
		легкий ст. (n=20)	середній ст. (n=92)	важкий ст. (n=55)
Ураження ШКТ:	64 / 38,3 % **,****, *****	7 / 35,0 % +,^^	26 / 28,3 %	31 / 56,4 % ##
- ЗСН ПЗ (ХП)	48 / 28,7 %	5 / 25,0 % +,^^	17 / 18,5 %	26 / 47,3 % ###
- ПСХ	2 / 1,2 %	—	—	2 / 3,6 %
- ЖКХ	8 / 4,8 %	—	5 / 5,4 %	3 / 5,5 %
- МАЖХП	6 / 3,6 %	2 / 10,0 %	4 / 4,3 %	-
Ураження суглобів:	51 / 30,5 %	4 / 7,8 %	43 / 84,4 %	4 / 7,8 %
- периферичний артрит	33 / 19,8 %	2 / 6,1 %	28 / 84,8 %	3 / 9,1 %
- сакроілеїт	8 / 4,8 %	1 / 12,5 %	7 / 87,5 %	—
-анкілозуючий спондилоартрит	10 / 6,0 %	1 / 10,0 %	8 / 80,0 %	1 / 10,0 %
Ураження шкіри:	22 / 13,2 %	3 / 15,0 %	12 / 13,0 %	7 / 12,7 %
- вузлова еритема	7 / 4,2 %	1 / 5,0 %	4 / 4,3	2 / 3,6 %
- псоріаз	15 / 9,0 %	2 / 10,0 %	8 / 8,7 %	5 / 9,1 %
Ураження очей:	21 / 12,6 %	5 / 25,0 % ++,^	7 / 7,6 %	9 / 16,4 % #
- кон'юнктивіт	14 / 8,4 %	3 / 15,0 %	5 / 5,4 %	6 / 10,9 %#
- іридоцикліт	7 / 4,2 %	2 / 10,0 %	2 / 2,2 %	3 / 5,5 %
Периферична нейропатія	2 / 1,2 %	—	2 / 2,2 %	—

Хронічний гломерулонефрит	3 / 1,8 %	–	1 / 1,1 %	2 / 3,6 %
Кардіоміопатія	4 / 2,4 %	1 / 5,0 %	1 / 1,1 %	2 / 3,6 %

Примітка: різниця між показниками у хворих 1 групи з різними ПЗКП достовірна: * - ураження шкіри та ревматологічні прояви: $p < 0,01$; ** - ураження шкіри та ураження ШКТ: $p < 0,01$; *** - ураження очей та ревматологічні прояви: $p < 0,01$; **** - ураження очей та ураження ШКТ: $p < 0,01$; **** - ревматологічні прояви та ураження ШКТ: $p < 0,05$;

різниця між показниками у хворих з ПЗКП з легким та середнім ступенями важкості достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$;

різниця між показниками у хворих з ПЗКП з легким та важким ступенями важкості достовірна: ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$;

різниця між показниками у хворих з ПЗКП з середнім та важким ступенями важкості достовірна: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$.

Аналіз отриманих даних вказує, що найбільш частим ПЗКП при ВК є ураження ШКТ, а саме – ЗСН ПЗ (у 28,7 % хворих 1 групи). При цьому найбільш часто ознаки ЗСН ПЗ діагностовано у хворих з ВК із важким ступенем перебігу захворювання (у 47,3 % випадків – $p < 0,01$). Такі ПЗКП, як первинний склерозуючий холангіт (ПСХ) та жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) також частіше визначались у хворих з важкою формою ВК (у 3,6 % та 5,5 % відповідно). Слід зазначити, що метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЗХП) частіше діагностована у хворих з ВК при легкому його перебігу (у 10,0 % випадків), а також при середньо-важкій формі ВК (у 4,3 % обстежених).

Найбільш частим ураженням суглобів при ВК у обстежуваних нами пацієнтів був периферичний артрит (ПА) (у 19,8 % обстежених відповідно). При чому найбільш часто ПА виявлено у хворих із середнім ступенем важкості ВК (у 84,8 % пацієнтів відповідно – $p < 0,01$). Анкілозуючий спондилоартрит діагностовано у 10,0 % пацієнтів з важкою формою ВК.

Найбільш частою формою ураження шкіри в обстежуваних нами хворих з ВК є вузлова еритема (у 4,2 % пацієнтів) та псоріаз із переважним ураженням шкіри (у 9,0 % обстежуваних хворих). При цьому виявлено особливість, а саме – як вузлова еритема, так і псоріаз частіше діагностовано при легкому перебігу ВК (у 5,0 % та у 10,0 % пацієнтів відповідно).

Ураження очей як ознака ПЗКП при ВК встановлене у 12,6 % пацієнтів 1 групи. Це переважно проявлялось кон'юнктивітом (у 8,4 % пацієнтів) та іридоциклітом (у 4,2 % хворих). Як при шкірних формах ПЗКП, так і при ураженні очей частіше діагностовано у хворих з легким перебігом ВК (у 15,0 % та у 10,0 % хворих відповідно).

Такі ПЗКП при ВК, як периферична полінейропатія та хронічний гломерулонефрит діагностовано у 1,2-1,8 % хворих 1 групи. При чому це переважно особи із важкою та середньо-важкою формою ВК. Ураження ССС у вигляді дилатаційної кардіоміопатії діагностовано у 3,6 % хворих з важким ступенем ВК.

При аналізі частоти та характеру ПЗКП у хворих з ВК привертає увагу така особливість, що у пацієнтів із легким та середньо-важким перебігом захворювання діагностована моно-форма ПЗКП, тоді як у хворих з важким ступенем ВК встановлено поєднання декількох ПЗКП. Частіше за все при важкому ступені ВК виявлено поєднання ураження суглобів та ураження шкіри (поєднання периферичного артрити із ураженням шкіри), а також поєднання ураження ШКТ (саме ХП) та ураження суглобів як варіант позакишкових ознак ВК (анкілозуючий спондилоартрит).

Аналіз та характер клінічних симптомів у обстежуваних хворих з ВК наведено у табл. 3.3.

Як вказують отримані дані, у всіх пацієнтів з ВК обох груп захворювання проявлялось порушенням акту дефекації у вигляді проносу. Переважна більшість хворих 1 групи відзначала діарею до 10 разів на день (62,3 % відповідно – $p < 0,010$), а також більше 10 разів на добу, тоді як серед хворих 2 групи діарею частіше визначали до 5 разів на добу (у 62,5 % випадків – $p < 0,01$). Під час акту дефекації всі пацієнти з

1 групи скаржились на наявність слизу у випорожненнях, а також 98,8 % пацієнтів виявляли крові у калових масах.

Таблиця 3.3

Клінічні ознаки ураження кишечника в обстежених хворих з ВК

Показник	Обстежені пацієнти	
	1 група (n=167) Абс.к-сть / %	2 група (n=40) Абс.к-сть / %
Діарея	167 / 100,0 %	40 / 100,0 %
Частота дефекації (за добу)		
- до 5 разів	24 / 14,4 %	25 / 62,5 %***
- від 5 до 10 разів	104 / 62,3 % **	13 / 32,5 %
- більше 10 разів	39 / 23,3 %	2 / 5,0 %
Домішки слизу в калі	167 / 100,0 %	39 / 97,2 %
Домішки крові в калі	165 / 98,8 %	38 / 95,0 %
Біль	167 / 100,0 %	40 / 100,0 %
- уздовж товстої кишки	87 / 52,1 %	1 / 2,5 %
- в здухвинних ділянках	22 / 13,2 %	27 / 67,5 % ***
- навколо пупка	46 / 27,5 % **	5 / 12,5 %
- в підребер'ях	12 / 7,2	7 / 17,5 %
Характер болю:		
- ниючий	104 / 63,3 %	33 / 82,5 % **
- спастичний	63 / 37,7 % **	7 / 17,5 %
Тривалість:		
- постійний	119 / 71,3 %**	16 / 40,0 %
- періодичний	48 / 28,7 %	24 / 60,0 %**
Тенезми	116 / 69,5 % **	14 / 35,0 %
Метеоризм	142 / 85,0 % **	22 / 55,0 %

Примітка: між показниками у хворих 1 та 2 груп різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Характерною клінічною симптоматикою для ВК у обстежуваних нами пацієнтів обох груп була наявність больових відчуттів, що виявлено у 100,0 % обстежених обох груп. Проте є відмінність в локалізації болю залежно від наявності чи відсутності ПЗКП захворювання. Більш ніж у половини хворих 1 групи біль локалізувався уздовж ТК (у 52,1 % хворих) та навколо пупка (у 27,5 % хворих – $p < 0,01$), тоді як у переважної більшості обстежених з 2 групи біль локалізувався в здухвинних ділянках (у 67,5 % пацієнтів – $p < 0,001$). Біль із локалізацією у підребер'ях діагностовано у 7,2 % хворих 1 групи та у 17,5 % обстежених 2 групи. Біль частіше мав ниючий характер, а саме – у 63,3 % пацієнтів 1 групи та у 82,5 % хворих 2 групи ($p < 0,01$). У хворих 1 групи біль частіше мав постійний характер (у 71,3 % випадків – $p < 0,01$), тоді як у обстежених з 2 групи біль частіше проявлявся періодично (у 60,0 % випадків), особливо після погрішностей у дієті, а також – мав чіткий зв'язок із актом дефекації.

Тенезми діагностовано достовірно частіше у хворих з ВК, що мали ПЗКП (1 група), ніж у пацієнтів без ПЗКП (на 34,5 % випадків – $p < 0,01$). Майже в 100,0 % хворих обох груп діагностовано домішки крові в калових масах (у всіх пацієнтів 1 групи та у 97,2 % пацієнтів 2 групи). Кров у фекаліях діагностовано у 98,8 % хворих 1 групи та у 95,0 % пацієнтів 2 групи.

Проведення колоноскопичного дослідження дало змогу визначити протяжність ураження кишечника у хворих з ВК – табл. 3.4.

Як свідчать отримані результати, у хворих 1 групи при колоноскопичному дослідженні встановлена більша протяжність ураження ТК, а саме – у 31,1 % пацієнтів з ПЗКП при ВК діагностовано тотальне ураження ТК та у 47,9 % пацієнтів має місце ураження попереково-ободової кишки у поєднанні з ураженням низхідного відділу ТК. Натомість серед хворих 2 групи лише в одного пацієнта встановлено тотальне ураження ТК, а лівобічне ураження у поєднанні із ураженням попереково-ободової кишки діагностовано у 7,5 % пацієнтів.

Таблиця 3.4

Характеристика протяжності ураження ТК у хворих ВК

Показник	Обстежені пацієнти	
	1 група (n=167) Абс.к-сть / %	2 група (n=40) Абс.к-сть / %
Тотальне ураження	52 / 31,1 %	1 / 2,5 %
Лівобічне ураження + попереково-ободова кишка	80 / 47,9 %	3 / 7,5 %
Лівобічне ураження	24 / 14,4 %	12 / 30,0 *
Пряма кишка	11 / 6,6 %	24 / 60,0 % **

Примітка: між показниками у хворих 1 та 2 груп різниця статистично достовірна: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

У хворих 2 групи частіше діагностовано ізольоване ураження прямої кишки (у 60,0 % пацієнтів – $p < 0,001$), а також лівобічне ураження – у 30,0 % випадків ($p < 0,01$). Отже, приєднання ПЗКП до «кишкової» симптоматики у пацієнтів з ВК встановлено переважно у хворих з тотальним та субтотальним ураженням ТК.

На етапах проведення цього наукового дослідження всім обстежуваним нами пацієнтам проведено колоноскопію з біопсією та подальшою морфологічною оцінкою отриманих результатів. При ендоскопічному дослідженні також візуально оцінено стан слизової оболонки (СО) ТК, визначено наявність дефектів ураження СО, а також наявність поліпів чи псевдополіпів – табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Результати колоноскопичного дослідження в обстежених хворих з ВК

Показник	Обстежені пацієнти	
	1 група (n=167) Абс.к-сть / %	2 група (n=40) Абс.к-сть / %
Просвіт кишки:		
- слиз	98 / 58,7 % **	14 / 35,0 %

- кров	61 / 36,5 % **	6 / 15,0 %
- гній	49 / 29,3 % **	4 / 10,0 %
- фібрин	41 / 24,6 %	2 / 5,0 %
Стан слизової оболонки:		
- гіперемована (обмежено)	6 / 3,6 %	32 / 80,0 % ***
- гіперемована (дифузно)	161 / 96,4 % ***	8 / 20,0 %
- набряк	122 / 73,1 % **	22 / 55,0 %
- бліда	39 / 23,4 % *	5 / 12,5 %
Згладженість складок	36 / 21,6 % *	4 / 10,0 %
Стертість судинного малюнку	146 / 87,4 % **	27 / 67,5 %
Бугристість	34 / 20,4 %	5 / 12,5 %
Псевдополіпи	40 / 24,0 % *	6 / 15,0 %
Дефекти у СО:		
- ерозії	147 / 88,0 %	33 / 82,5 %
- виразки	79 / 47,3 % ***	7 / 17,5 %
- афти	7 / 4,2 %	—
Геморагії	88 / 52,7 % **	12 / 30,0 %
Кровоточивість СО		
- 1 ст.	51 / 30,5 %	28 / 70,0 % **
- 2 ст.	95 / 56,9 % **	12 / 30,0 %
- 3 ст.	21 / 12,6 %	—
Стриктури	2 / 1,2 %	—
Рубцева деформація	6 / 3,6 %	1 / 2,5 %
Ендоскопічна активність ВК:		
	12 / 7,2 %	2 / 5,0 %
- 1 ст.	47 / 28,1 %	26 / 65,0 % **
- 2 ст.	78 / 46,7 % **	11 / 27,5 %
- 3 ст.	30 / 18,0 %	1 / 2,5 %

Примітка: між показниками у хворих 1 та 2 груп різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

При візуальній оцінці стану СО ТК у всіх пацієнтів діагностовано гіперемію СО. При цьому у хворих 1 групи у 96,4 % випадків виявлено дифузну гіперемію СО, тоді як у хворих 2 групи частіше мала місце обмежена гіперемія СО (у 80,0 % хворих) – $p < 0,001$. Набряк СО також на 18,1 % випадків частіше встановлено у хворих 1 групи. Блідий фон СО достовірно частіше діагностовано у хворих з ВК та ПЗКП захворювання. Характерною особливістю ураження СО ТК у хворих з ВК також була стертість судинного малюнку, що встановлено в 87,4 % випадків 1 групи та у 67,5 % хворих 2 групи ($p < 0,01$).

Згладженість складок також достовірно частіше встановлено в обстежуваних хворих 1 групи (на 11,6 % – $p < 0,001$).

Псевдополіпи та бугристий фон встановлено у 24,0-20,4 % хворих 1 групи і лише у 15,0-12,5 % хворих 2 групи.

Більш ніж у половини хворих з 1 групи при колоноскопії виявлено слиз у просвіті ТК (у 58,7 % хворих – $p < 0,01$). Кров також на 21,5 % частіше мала місце при ендоскопічному обстеженні хворих 1 групи. У 29,3 % пацієнтів діагностовано гній при візуальному огляді, а також в 24,6 % хворих – накіп фібрину у просвіті СО, переважно у хворих 1 групи ($p < 0,01$).

Характерною особливістю ендоскопічної картини ураження СО ТК у обстежуваних нами хворих з ВК була наявність ерозивно-виразкових її уражень. При цьому у хворих 2 групи частіше виявлено ерозії СО ТК (у 82,5 % випадків) і лише в 17,5 % хворих діагностовано виразки СО ТК ($p < 0,001$). Це переважно були поверхневі ерозії, а також полігональної форми виразки, поряд з якими також виявлялись ерозії. У хворих 1 групи достовірно частіше встановлено виразкування СО ТК (у 47,3 % випадків – $p < 0,001$), при цьому саме в пацієнтів із ПЗКП при ВК часто встановлено поєднання виразок та ерозій СО ТК. Геморагії СО, що часто сполучались з ерозивно-виразковими ураженнями СО ТК, достовірно частіше встановлено у пацієнтів 1 групи (на 22,7 % – $p < 0,01$). Афти при колоноскопії діагностовано лише в 4,2 % хворих з 1 групи.

Контактна кровоточивість СО ТК у хворих 2 групи частіше відповідала 1 ст. (у 70,0 % пацієнтів), тоді як серед хворих 1 групи достовірно частіше діагностовано 2 ст. кровоточивості СО (у 56,9 % хворих – $p < 0,01$).

Стриктури візуально встановлено лише в пацієнтів 1 групи, а рубцева деформація виявлена також лише в 3,6-2,5 % хворих 1 та 2 груп відповідно.

На основі аналізу й узагальнення даних ендоскопічного огляду встановлено ендоскопічну активність ВК за системою Мейо переважно 2 та 1 ст. у обстежених 1 групи (у 46,7 % та у 28,1 % хворих відповідно – $p < 0,01$), тоді як у хворих 2 групи встановлено переважно 1 ст. активності (у 65,0 % обстежених – $p < 0,01$). Високий ступінь ендоскопічної активності, а саме – 3 ст. встановлено у 18,0 % хворих 1 групи і лише в 2,5 % обстежених з 2 групи.

Отже, частота і вираженість основних ендоскопічних проявів ВК підвищувалась відповідно до збільшення важкості захворювання, що більш виражено у хворих 1 групи (ВК та поєднання ПЗКП захворювання). Згладженість складок, стертість судинного малюнка, наявність геморагій та ерозивно-виразкові ураження СО ТК, фібринозний накіп, кровоточивість СО також вказують на ступінь важкості ВК. Як узагальнення аналізу ендоскопічних проявів, на важкість захворювання вказувала саме ендоскопічна активність за Мейо.

Після проведення ендоскопічного дослідження проведено аналіз отриманих біопсійних матеріалів з подальшою їх морфологічною оцінкою – табл. 3.6.

При морфологічному дослідженні у всіх отриманих гістологічних препаратах встановлено порушення цілісності епітелію, а також наявність ерозій та крипт-абсцесів, що прогресивно збільшувались і вказували на важкість захворювання, переважно в пацієнтів 1 групи. При цьому порушення цілісності епітелію майже з однаковою частотою діагностовано в обох групах пацієнтів (у 55,1 % хворих 1 групи та у 52,5 % випадків пацієнтів 2 групи), тоді як ерозії та виразки, що вказують на більш виражений ступінь захворювання, частіше встановлено у пацієнтів 1 групи. У хворих 1 групи при морфологічному аналізі ерозії діагностовано у 32,3 % пацієнтів, а виразки у 12,0 % хворих, тоді як у хворих 2 групи – лише в 7,5 % та 2,5 % випадків відповідно.

Таблиця 3.6

Морфологічні зміни СО ТК у хворих на ВК

Показник	Обстежені пацієнти	
	1 група (n=167) Абс.к-сть / %	2 група (n=40) Абс.к-сть / %
Порушення цілісності епітелію	92 / 55,1 %	21 / 52,5 %
Ерозії	54 / 32,3 %	3 / 7,5 %
Виразки	20 / 12,0 %	1 / 2,5
Крипт-абсцеси	65 / 38,9 % *	10 / 25,0 %
- поодинокі	23 / 13,8 %	8 / 20,0 % *
- множинні	42 / 25,1 %	2 / 5,0 %
Інфільтрація:		
- слабка	26 / 15,6 %	13 / 32,5 % **
- середня	98 / 58,7 %	22 / 55,0 %
- посилена	43 / 25,7 % **	5 / 12,5 %
Набряк	148 / 88,6 % **	27 / 67,5 %
Фіброз	41 / 24,6 % *	7 / 17,5 %
Атрофія	101 / 60,5 % **	8 / 20,0 %
Дисплазія	15 / 9,0 %	–
Порушення архітекτονіки крипт	40 / 24,0 % *	5 / 12,5 %
Збережена архітектоніка крипт	127 / 76,0 %	35 / 87,5 % *

Примітка: між показниками у хворих 1 та 2 груп різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Поодинокі крипт-абсцеси частіше діагностовано у хворих 2 групи, тоді як в пацієнтів 1 групи частіше встановлено множинні крипт-абсцеси, що, відповідно, свідчать про важкість захворювання. Порушення архітекτονіки крипт, атрофію та фіброз СО ТК також частіше встановлено у пацієнтів з ВК із 1 групи.

У хворих 2 групи частіше виявлено середнього ступеня інтенсивності та слабку інфільтрацію СО клітинними елементами, тоді як у хворих 1 групи переважала середня та посилена інфільтрація СО. У хворих 1 групи також переважали атрофічні зміни СО (у 60,5 % хворих – $p < 0,01$), що свідчить про ступінь важкості ВК.

Особливість інфільтрації СО ТК клітинними елементами в обстежуваних хворих з ВК наведено у табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Особливості клітинної інфільтрації СО ТК у хворих на ВК

Показник	Обстежені пацієнти	
	1 група (n=167) Абс.к-сть / %	2 група (n=40) Абс.к-сть / %
Інфільтрація клітин		
- лімфоцити	161 / 96,4 %	40 / 100,0 %
- еозинофіли	125 / 74,9 %	32 / 80,0 %
- нейтрофіли	106 / 63,5 % **	12 / 30,0 %
- фібробласти	87 / 52,1 % **	10 / 25,0 %
- макрофаги	80 / 47,9 % **	8 / 20,0 %
- плазмоцити	63 / 37,7 % *	11 / 27,5 %
- базофіли	58 / 34,7 % *	10 / 25,0 %
- келихоподібні клітини	22 / 13,2 %	12 / 30,0 % **

Примітка: між показниками у хворих 1 та 2 груп різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Зміни при морфологічному дослідженні гістологічних препаратів характеризувались дифузним збільшенням клітинної інфільтрації власної пластинки переважно лімфоцитами, плазматичними клітинами, Т-лімфоцитами, макрофагами, нейтрофільними лейкоцитами. При цьому поширення запально-клітинної інфільтрації із поверхневих відділів власної платівки в глибокі її відділи вказувало на прогресування ступеня важкості ВК.

Інфільтрація власної пластинки лімфоцитами встановлена у всіх хворих 2 групи та у 96,4 % обстежених 1 групи. Відповідна тенденція простежувалась і для визначення кількості еозинофілів, зокрема їх превалювання у колонобіоптатах у 80,0 % хворих 2 групи та у 74,9 % пацієнтів 1 групи. Інфільтрація еозинофілами та лімфоцитами частіше вказувала на легку форму ВК в обох групах обстежених хворих.

Переважаання нейтрофільних лейкоцитів, а також фібробластів та макрофагів вказувало на важкий перебіг ЗЗК. При цьому у хворих 1 групи достовірно частіше виявлено кількість всіх зазначених вище клітинних елементів, а саме – нейтрофільних лейкоцитів (на 33,5 % випадків – $p < 0,01$), фібробластів (на 27,1 % випадків – $p < 0,01$), а також макрофагів (на 27,9 % випадків – $p < 0,01$). Зменшення кількості келихоподібних клітин переважно в пацієнтів 1 групи також є ознакою більш важкого перебігу ВК у обстежених пацієнтів з ПЗКП при ЗЗК.

Для дослідження зв'язків між формування ПЗКП при ВК нами проведено кореляційний аналіз щодо оцінки ступеня важкості захворювання залежно від клінічних, ендоскопічних та морфологічних особливостей захворювання (табл. 3.8, 3.9, 3.10).

У хворих з ВК незалежно від наявності чи відсутності ПЗКП захворювання, клінічні симптоми прямо корелюють із ступенем тяжкості ВК (табл. 3.8). Легкий ступінь тяжкості корелює із діареєю, що проявляється актом дефекації від 5 до 10 разів на добу переважно в пацієнтів 1 групи ($r = 0,76$; $p < 0,01$), а також тенезми та наявність скупчень слизу в калових масах корелюють з легким ступенем тяжкості тільки в пацієнтів із ПЗКП захворювання ($r = 0,64$; $p < 0,01$ та $r = 0,80$; $p < 0,01$ відповідно). Між зазначеними у табл. 3.8 клінічними симптомами та середнім і важким ступенями тяжкості ВК встановлено переважно сильну кореляцію в обох групах досліджуваних нами пацієнтів.

Таблиця 3.8

**Зіставлення ступеня тяжкості захворювання з основними клінічними
симптомами ВК у обстежуваних пацієнтів**

Клінічна ознака	Ступінь тяжкості ВК					
	Легкий ст.		Середній ст.		Важкий ст.	
	1 група (n=20)	2 група (n=27)	1 група (n=92)	2 група (n=11)	1 група (n=55)	2 група (n=2)
Діарея (5-10 разів на добу)	r= 0,76; p<0,01	r= 0,80; p<0,01	r= 0,90; p<0,01	r= 0,86; p<0,01	r= 0,94; p<0,01	—
Діарея (більше 10 разів на добу)	—	—	r= 0,96; p<0,01	r= 0,90; p<0,01	r= 0,92; p<0,01	—
Біль у животі	—	—	r= 0,80; p<0,01	r= 0,70; p<0,05	r= 0,88; p<0,01	—
Тенезми	r= 0,64; p<0,05	—	r= 0,74; p<0,05	r= 0,62; p<0,05	r= 0,80; p<0,01	—
Домішки крові у калі	—	—	r= 0,90; p<0,01	r= 0,90; p<0,01	r= 0,96; p<0,01	—
Домішки слизу у калі	r= 0,80; p<0,01	—	r= 0,88; p<0,01	r= 0,84; p<0,01	r= 0,90; p<0,01	—

Проведено кореляційний аналіз між ендоскопічними проявами ВК залежно від ступенями тяжкості захворювання (табл. 3.9).

Як вказують результати проведеного статистичного аналізу, протяжність ураження ТК безпосередньо впливає на ступінь тяжкості ВК. При цьому у хворих 2 групи без ПЗКП при ВК ураження прямої кишки та субтотальне ураження ТК впливає на важкість перебігу захворювання, тоді як при ПЗКП при середньо-важкому перебігу та важкому ступені тяжкості захворювання асоціюють із тотальним ураженням ТК.

Таблиця 3.9

**Зіставлення ступеня тяжкості захворювання з основними ендоскопічними
симптомами ВК у обстежуваних пацієнтів**

Ендоскопічна ознака	Ступінь тяжкості ВК				
	Легкий ст.		Середній ст.		Важкий ст.
	1 група (n=20)	2 група (n=27)	1 група (n=92)	2 група (n=11)	1 група (n=55)
Протяжність ураження ТК:					
Тотальне ураження	—	—	r= 0,80; p<0,01	—	r= 0,82; p<0,01
Субтотальне ураження	—	—	r= 0,78; p<0,01	r= 0,72; p<0,05	r= 0,84; p<0,01
Ураження прямої кишки	r= 0,76; p<0,01	r= 0,80; p<0,01	—	r= 0,70; p<0,05	—
Візуальні ендоскопічні прояви ВК:					
Наявність крові у просвіті ТК	—	—	r= 0,78; p<0,01	r= 0,70; p<0,05	r= 0,92; p<0,01
Наявність слизу у просвіті ТК	r= 0,64; p<0,05	—	r= 0,76; p<0,01	r= 0,64; p<0,05	r= 0,80; p<0,01
Наявність гнійного накипу	—	—	—	—	r= 0,78; p<0,01
Ерозії	—	—	r= 0,82; p<0,01	r= 0,70; p<0,05	r= 0,86; p<0,01
Виразки	—	—	r= 0,78; p<0,01	—	r= 0,90; p<0,01
Контактна кровоточивість СО ТК	—	—	r= 0,70; p<0,05	r= 0,66; p<0,05	r= 0,74; p<0,05
Псевдополіпи	—	—	—	—	r= 0,72; p<0,05

Індекс Мейо	r= 0,74; p<0,05	r= 0,68; p<0,05	r= 0,80; p<0,01	r= 0,74; p<0,05	r= 0,84; p<0,01
-------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------

Наявність крові та слизу у просвіті ТК є характерною ознакою для ВК незалежно від наявності чи відсутності ПЗКП, тоді як наявність гнійного накипу у просвіті ТК є характерною ознакою лише для хворих з важким ступенем активності ВК із 1 групи. Контактна кровоточивість СО ТК, ерозії, виразки ТК, псевдополіпи також більш характерні для середньо-важкого та важкого перебігу захворювання, особливо при його поєднанні із ПЗКП. Індекс ендоскопічної активності є важливим діагностичним критерієм щодо визначення ступеня тяжкості ВК і асоціює зі всіма ступенями важкості в обох досліджуваних нами групах хворих.

Проведено аналіз кореляції між ендоскопічними та морфологічними проявами ВК залежно від ступеня тяжкості захворювання (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Зіставлення ступеня тяжкості захворювання із морфологічними ознаками ВК у обстежуваних пацієнтів

Морфологічна ознака	Ступінь тяжкості ВК				
	Легкий ст.		Середній ст.		Важкий ст.
	1 група (n=20)	2 група (n=27)	1 група (n=92)	2 група (n=11)	1 група (n=55)
Порушення цілісності	r= 0,70; p<0,05	r= 0,74; p<0,05	r= 0,76; p<0,01	r= 0,72; p<0,05	r= 0,80; p<0,01
Ерозії	—	—	r= 0,80; p<0,01	r= 0,76; p<0,01	r= 0,90; p<0,01
Виразки	—	—	r= 0,74; p<0,05	—	r= 0,82; p<0,01
Крип-абсцеси	—	—	r= 0,64; p<0,05	—	r= 0,78; p<0,01
Інфільтрація клітинними елементами:					

- лімфоцитами	r= 0,78; p<0,01	r= 0,76; p<0,01	r= 0,74; p<0,05	r= 0,78; p<0,01	r= 0,70; p<0,05
- еозинофілами	r= 0,74; p<0,05	r= 0,70; p<0,05	r= 0,76; p<0,01	r= 0,70; p<0,05	r= 0,66; p<0,01
- нейтрофілами	—	—	r= 0,78; p<0,01	—	r= 0,80; p<0,01
- фібробластами	—	—	r= 0,74; p<0,05	—	r= 0,84; p<0,01

Порушення цілісності епітелію є характерною ознакою ВК, незалежно від ступеня важкості захворювання, тоді як виявлення ерозій, виразок, крипт-абсцесів при морфологічному обстеженні є характерною ознакою середньо-важкого та важкого ступенів тяжкості ВК, особливо у хворих із ПЗКП захворювання.

Посилена інфільтрація СО ТК нейтрофілами та фібробластами також є характерною особливістю важкого перебігу ВК переважно в хворих 1 групи, тоді як інфільтрація лімфоцитами, еозинофілами більш характерна для легкого ступеня важкості захворювання.

Таблиця 3.11

Зіставлення ступеня тяжкості ВК із ПЗКП у обстежених хворих 1 групи

ПЗКП	Ступінь тяжкості ВК	
	Середній ступінь	Важкий ступінь
Ураження ШКТ	r= 0,88; p<0,01	r= 0,96; p<0,01
Ураження суглобів	r= 0,88; p<0,01	r= 0,92; p<0,01
Ураження шкіри	r= 0,76; p<0,01	r= 0,84; p<0,01
Ураження очей	r= 0,74; p<0,05	r= 0,82; p<0,01

Проведений аналіз отриманих даних вказує на залежність між важкістю ВК та появою ПЗКП захворювання. При цьому як при важкому, так і при середньому ступені тяжкості встановлена сильна кореляція між виникненням ПЗКП при ВК (табл. 3.11).

Отже, група хворих з ВК, особливо при виникненні ПЗКП захворювання, є групою, що вимагає всебічного підходу щодо діагностики та підбору правильної тактики лікування. Важкість захворювання, що, окрім клінічної симптоматики, підтверджено й ендоскопічними та морфологічними змінами, впливає на перебіг захворювання та ймовірність виникнення ПЗКП при ЗЗК.

На основі проведених досліджень можна зробити такі висновки:

- у 80,7 % хворих на ВК встановлено ПЗКП захворювання. При чому це переважно ураження ШКТ (у 38,3 % випадків), а також ревматологічні прояви (у 30,5 % хворих) та ураження шкіри й очей;
- ураження органів травлення при ВК частіше проявляється зовнішньосекреторною недостатністю ПЗ із формуванням ХП, а також ЖКХ та МАЖХ, ПСК;
- серед уражень опорно-рухового апарату при ВК частіше виявлено осіб із периферичним артритом, сакроілеїтом та анкілозуючим спондилоартритом;
- клінічно кишкові прояви при ВК прямо залежать від ендоскопічних змін та морфологічної картини колонобіоптату і вказують на ступінь важкості при ЗЗК;
- у хворих на ВК при приєднанні ПЗКП частіше встановлено середній та важкий ступінь тяжкості захворювання.

Матеріали розділу висвітлені у таких публікаціях [220, 221, 222, 223]:

1. Варваринець АВ, Чопей ІВ. Структура та частота позакишкових проявів неспецифічного виразкового коліту серед пацієнтів Закарпатської області. Україна. Здоров'я нації. 2016; №1-2 (37-38): С. 37—41.
2. Варваринець АВ, Чубірко КІ, Чопей ІВ. Клініко-ендоскопічна ефективність застосування ведолізумабу у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом. Wiadomosci Lekarskie. 2018; LXXI (2): 346—349.
3. Varvareynets AV, Beliaev VD, Hechko MM, Kurakh AV. Ocular lesions in patients with ulcerative colitis. Wiad Lek. 2024; 77 (3): 445-449.

4. Нірода АІ, Братасюк АМ, Чопей ІВ, Чубірко КІ, Варваринець АВ. Сучасні ендоскопічні та морфологічні критерії діагностики неспецифічного виразкового коліту. В: Матеріали 70-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ. Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги; 2016. Ужгород: РІК-У; 2016 с. 29-30.

РОЗДІЛ 4

ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ФОРМУВАННЯ ПОЗАКИШКОВИХ ПРОЯВІВ У ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ

4.1 Визначення особливостей кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки та показників бар'єрної функції кишечника у хворих на виразковий коліт

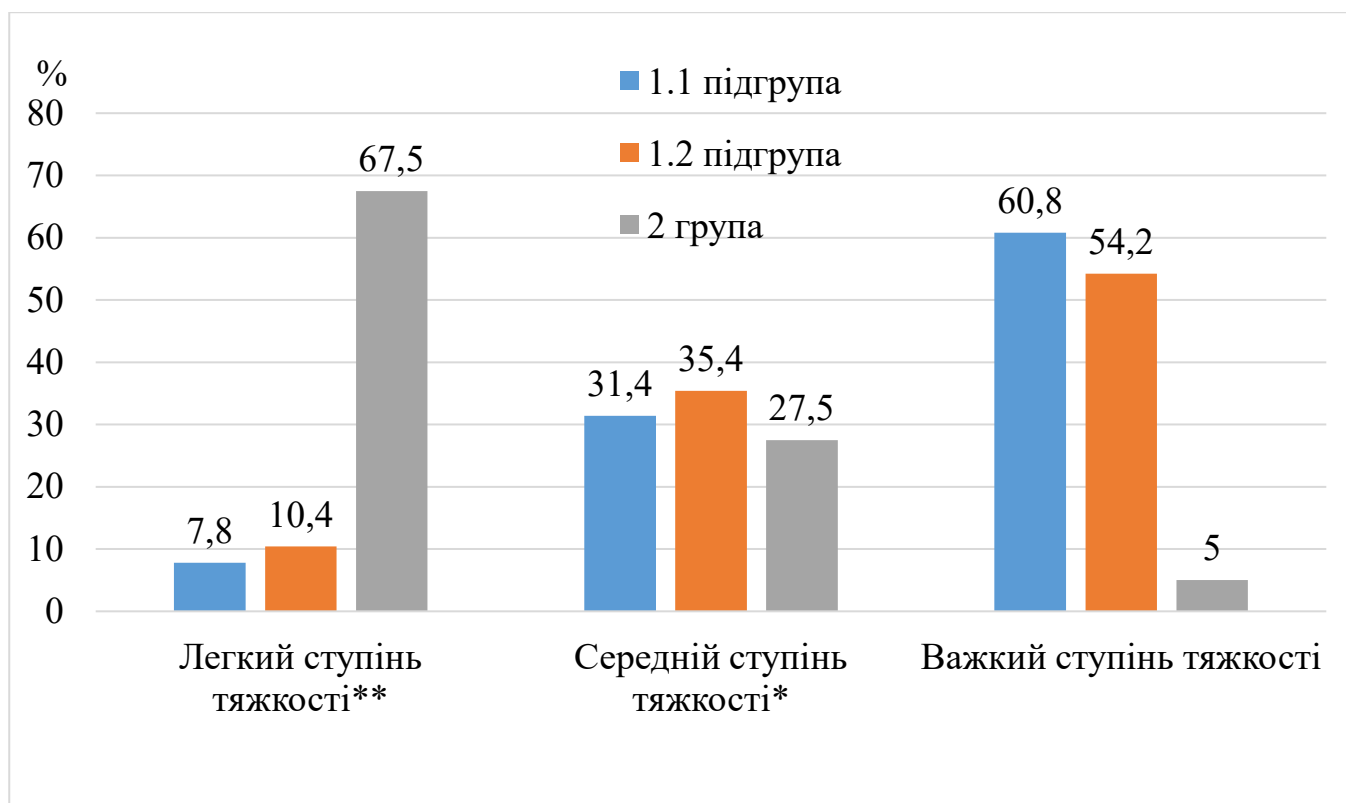
На II етапі наукового дослідження для вивчення клініко-патогенетичних особливостей ПЗКП при ВК відібрано хворих із найбільш частими ПЗКП (ХП та ураженням суглобів):

- в 1.1 підгрупу увійшли пацієнти з ВК та ураженням суглобів (периферичний артрит, сароілеїт, анкілозуючий спондилоартрит) (n=51);
- в 1.2 підгрупу увійшли пацієнти з ВК та ЗСН ПЗ (n=48).

Для об'єктивної оцінки отриманих даних результати пацієнтів 1.1 та 1.2 підгруп порівнювали із даними пацієнтів 2 групи.

Проведено переоцінку ступеня тяжкості ВК для пацієнтів 1.1 та 1.2 підгруп, що наведено на рис. 4.1.

Як вказують отримані результати, переважна більшість хворих 2 групи (як було наведено і в розділі 3) мали легкий ступінь важкості ВК (67,5 % хворих – $p < 0,01$), і лише 7,8 % та 10,4 % пацієнтів з 1.1 та 1.2 підгруп віднесені до цієї категорії пацієнтів. Серед пацієнтів як 1.1, так і 1.2 підгруп основна частка хворих мали важкий перебіг ВК, а саме – 60,8 % хворих 1.1 підгрупи та 54,2 % обстежених з 1.2 підгрупи. Важкий ступінь перебігу ВК у хворих 2 групи діагностовано лише в 5,0% випадків. Середньо-важкий перебіг захворювання діагностовано майже з однаковою частотою у хворих за підгрупами з ПЗКП захворювання (у 31,4 % та у 35,4 % хворих 1.1 та 1.2 підгруп відповідно). Середнього ступеня важкості перебіг захворювання серед хворих 2 групи діагностовано у 25,5 % обстежених нами пацієнтів.



Примітка: різниця між показниками достовірна: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

Рис. 4.1. Розподіл обстежених хворих з ВК залежно від ступеня важкості захворювання на II етапі наукового дослідження

Проведено кількісну і якісну оцінку мікробного складу у ТК в обстежуваних хворих з ВК, а також встановлено ступінь вираженості дисбіозу у цих пацієнтів – табл. 4.1 та рис. 4.2.

Таблиця 4.1

Кількісний та якісний склад мікрофлори ТК в обстежених хворих з ВК

Показник	Обстежені хворі		
	1.1 підгрупа (n=51)	1.2 підгрупа (n=48)	2 група (n=40)
Bifidobacterium:	Контрольна група 30 / 100,0 % (8,67±0,08)		
частота (%)	36 / 70,6 %**##	36 / 75,0 %**±	36 / 90,0 %*
lg КУО/г	5,12±0,04***+##	5,86±0,11***±	6,28±0,09**
Lactobacillus:	Контрольна група 100,0 % (6,88±0,07)		

частота (%)	37 / 72,5 %**##	38 / 79,2 %**±	35 / 87,6 %*
lg КУО/г	5,02±0,05**+#	5,61±0,06**±	6,12±0,06*
E.coli (з нормальними ферментативними властивостями):	Контрольна група 29 / 96,7 % (7,87±0,07)		
частота (%)	34 / 66,7 %**+##	37 / 77,1 %**±	35 / 87,5 %*
lg КУО/г	4,98±0,06***+#	5,23±0,09**±±	6,07±0,09**
E.coli (гемолітична форма):	Контрольна група 2 / 6,7 % (0,92±0,04)		
частота (%)	12 / 23,5 %##	9 / 18,8 %	5 / 12,5 %
lg КУО/г	5,03±0,06***++##	3,74±0,08***±±	2,95±0,11**
Enterococcus:	Контрольна група 27 / 90,0 % (7,56±0,14)		
частота (%)	24 / 47,1 %***+##	29 / 60,4 %**±±	32 / 80,0 %*
lg КУО/г	5,11±0,06***+##	5,98±0,12**±	6,27±0,11**
Enterobacter:	Контрольна група 5 / 16,7 % (1,12±0,03)		
частота (%)	26 / 51,0 %***++##	30,4 %**±	9 / 22,5 %
lg КУО/г	3,26±0,07**#	3,01±0,13**±	2,67±0,09**
Citrobacter:	Контрольна група 8 / 26,7 % (1,46±0,18)		
частота (%)	26 / 51,0 %**+##	20 / 41,7 %*±	13 / 32,5 %*
lg КУО/г	2,97±0,11**+#	2,61±0,11**±	2,04±0,07*
Staphylococcus:	Контрольна група 8 / 26,7 % (3,31±0,18)		
частота (%)	34 / 66,7 %***+##	20 / 41,7 %**±	13 / 32,5 %*
lg КУО/г	5,46±0,12**+##	5,01±0,02**±	4,55±0,13*
Klebsiella:	Контрольна група 4 / 13,3 % (1,38±0,21)		
частота (%)	23 / 45,1 %+##	18 / 37,5 %±	11 / 27,5 %
lg КУО/г	3,96±0,22***+#	3,45±0,06***±	2,98±0,11**

Clostridium:	Контрольна група 5 / 16,7 % (4,22±0,13)		
частота (%)	21 / 41,2 %***+##	15 / 31,3 %**	10 / 25,0 %*
lg КУО/г	6,26±0,10***+##	5,84±0,07**±	5,21±0,11*
Proteus:	Контрольна група 3 / 10,0 % (0,61±0,07)		
частота (%)	19 / 37,3 %+ #	12 / 25,0 %	8 / 20,0 %
lg КУО/г	2,45±0,12***+##	2,08±0,07***±	1,55±0,11**
Candida:	Контрольна група 1 / 3,3 % (2,71±0,06)		
частота (%)	10 / 19,6 %	10 / 20,8 %	6 / 15,0 %
lg КУО/г	5,03±0,08***+##	4,65±0,12**±±	3,12±0,15*

Примітка: між показниками контрольної групи та обстежених хворих різниця статистично достовірна: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$;

різниця між показниками в обстежених хворих 1.1 та 1.2 підгрупи достовірна: + – $p<0,05$; ++ – $p<0,01$;

різниця між показниками в обстежених хворих 1.1 підгрупи та 2 групи достовірна: # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$;

різниця між показниками в обстежених хворих 1.2 підгрупи та 2 групи достовірна: ± – $p<0,05$; ±± – $p<0,01$.

Як вказують результати аналізу отриманих даних, в обстежуваних хворих з ВК діагностовано зміни в якісному та кількісному складі мікрофлори товстої кишки. Як у пацієнтів з ПЗКП, так і без ПЗКП при ВК в обох групах обстежених хворих з ВК виявлено зменшення кількості *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, а також *E.coli* з нормальними ферментативними властивостями порівняно з такими даними в обстежених контрольної групи. На фоні зменшення кількості нормофлори встановлено збільшення числа патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, що набула агресивних властивостей в обох групах хворих з ВК.

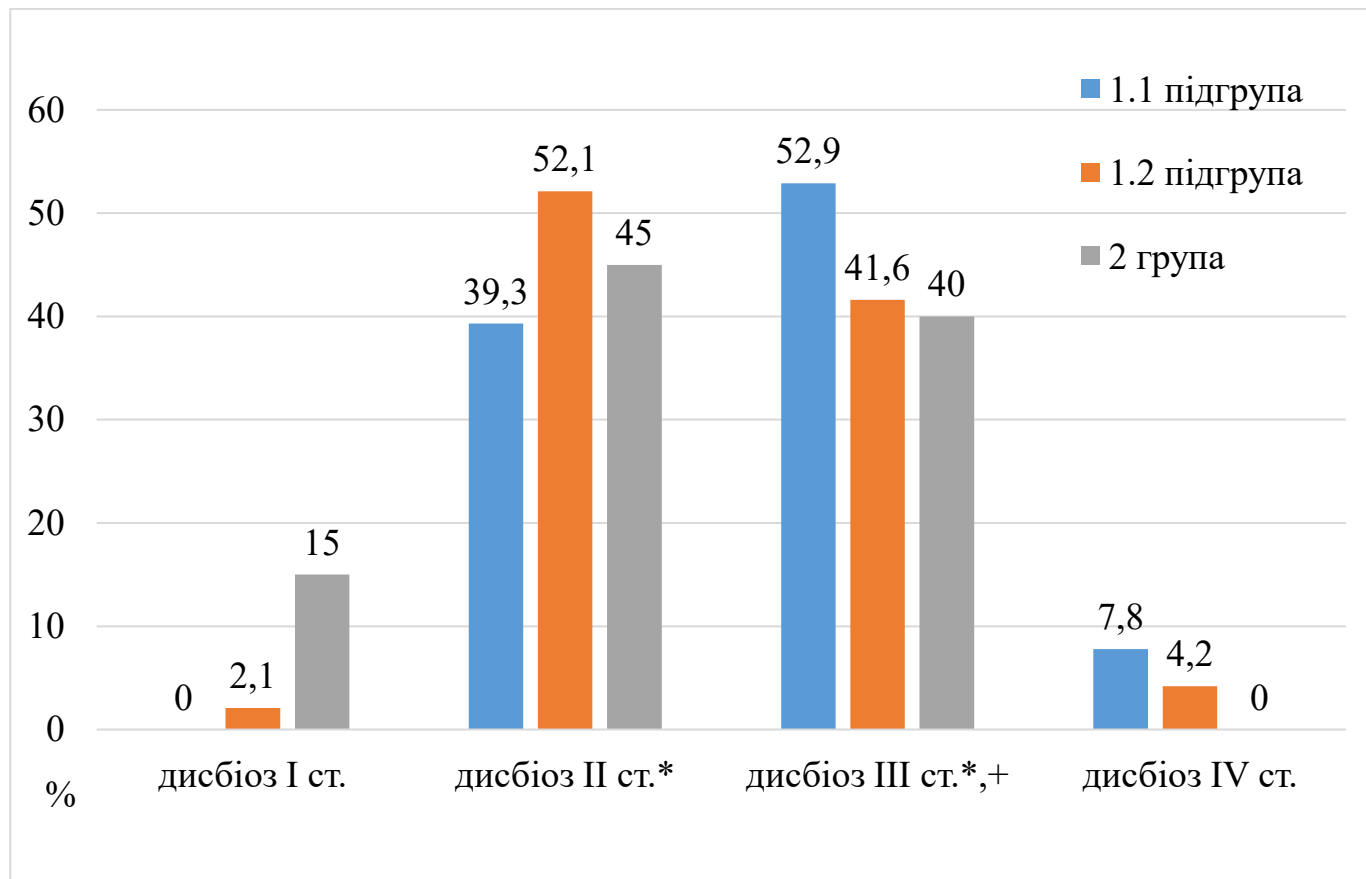
Отримані результати вказують на більш значні зміни саме в підгрупах хворих з ПЗКП при ВК, особливо в пацієнтів 1.1 підгрупи (хворі з ВК, в яких ПЗКП захворювання проявились ревматологічними ознаками). При цьому в пацієнтів

1.1 підгрупи діагностовано зменшення *Bifidobacterium* порівняно із такими показниками у контрольної групи на $3,55 \pm 0,04$ lg КУО/г ($p < 0,001$), *Lactobacillus* – на $1,86 \pm 0,02$ lg КУО/г ($p < 0,01$), *E.coli* з нормальними ферментативними властивостями – на $2,89 \pm 0,01$ lg КУО/г ($p < 0,001$), тоді як у хворих 1.2 підгрупи відповідні зміни встановили зменшення кількості *Bifidobacterium* на $2,81 \pm 0,03$ lg КУО/г ($p < 0,001$), *Lactobacillus* – на $1,27 \pm 0,01$ lg КУО/г ($p < 0,01$), *E.coli* з нормальними ферментативними властивостями – на $2,64 \pm 0,02$ lg КУО/г ($p < 0,01$).

На фоні зменшення представників нормофлори ТК, встановлено збільшення та активацію числа умовно-патогенної мікрофлори, що набула агресивних властивостей, а також патогенної мікрофлори. Це проявлялось збільшенням переважно кількості грам-негативної форми факультативних анаеробів, що набували агресивних властивостей. В обстежуваних пацієнтів 1.1 підгрупи встановлено достовірне збільшення кількості гемолітичної форми *E.coli* порівняно із такими даними в обстежених контрольної групи (на $4,11 \pm 0,02$ lg КУО/г – $p < 0,001$), тоді як у хворих 2 групи ці зміни встановили лише збільшення на $2,03 \pm 0,07$ lg КУО/г – $p < 0,01$; у пацієнтів 1.1 підгрупи встановлено достовірне збільшення кількості *Enterobacter* порівняно із такими даними в обстежених контрольної групи (на $2,14 \pm 0,04$ lg КУО/г – $p < 0,001$), тоді як у хворих 2 групи ці зміни встановили лише збільшення на $1,55 \pm 0,06$ lg КУО/г – $p < 0,01$; у хворих 1.1 підгрупи встановлено достовірне збільшення кількості *Citrobacter* порівняно із такими даними в обстежених контрольної групи (на $1,51 \pm 0,07$ lg КУО/г – $p < 0,01$), тоді як у хворих 2 групи ці зміни встановили лише збільшення на $0,58 \pm 0,11$ lg КУО/г – $p < 0,05$; *Staphylococcus* – збільшення на $2,15 \pm 0,06$ lg КУО/г у пацієнтів 1.1 підгрупи ($p < 0,01$) і лише на $1,24 \pm 0,05$ lg КУО/г – у хворих 2 групи ($p < 0,05$); *Klebsiella* – збільшення на $2,58 \pm 0,01$ lg КУО/г у пацієнтів 1.1 підгрупи ($p < 0,001$) і лише на $1,60 \pm 0,10$ lg КУО/г – у хворих 2 групи ($p < 0,01$); *Clostridium* – збільшення на $2,04 \pm 0,03$ lg КУО/г у пацієнтів 1.1 підгрупи ($p < 0,01$) і лише на $1,01 \pm 0,02$ lg КУО/г – у хворих 2 групи ($p < 0,05$); *Proteus* – збільшення на $1,84 \pm 0,05$ lg КУО/г у пацієнтів 1.1 підгрупи ($p < 0,001$) і лише на $0,94 \pm 0,04$ lg КУО/г – у хворих 2 групи ($p < 0,01$); *Candida* – збільшення на $2,32 \pm 0,02$ lg КУО/г у пацієнтів 1.1 підгрупи ($p < 0,01$).

і лише на $0,41 \pm 0,09 \text{ lg КУО/г}$ – у хворих 2 групи ($p < 0,05$) порівняно із такими даними у обстежених контрольної групи.

Після узагальнення отриманих результатів проведено розподіл обстежених хворих з ВК за ступенями тяжкості дисбіозу ТК – рис. 4.2.



Примітка: відмінності між показниками у хворих 1.1 та 1.2 підгруп достовірні:

* – $p < 0,05$; відмінності між показниками у хворих 1.1 підгрупи та 2 групи достовірні:

+ – $p < 0,05$.

Рис. 4.2. Розподіл хворих з ВК за ступенями важкості дисбіозу ТК

Як указує аналіз отриманих результатів, в жодного хворого з 2-ї групи не встановлено дисбіоз ТК IV ст., тоді як серед пацієнтів 1.1 та 1.2 підгруп виявлено в 7,8 % та у 4,2 % пацієнтів відповідно. Як наведено на рис. 4.2, в жодного хворого з 1.1 підгрупи не діагностовано дисбіоз ТК I ст., тоді як серед пацієнтів 2 групи мінімальні ознаки дісбіотичних змін I ст. встановлено у 15,0 % обстежених.

У пацієнтів 1.1 підгрупи встановлено більш глибокі дисбіотичні зміни у ТК, а саме – переважно III ст. (у 52,9 % хворих – $p < 0,05$), тоді як у пацієнтів 1.2 підгрупи

достовірно частіше виявлено дисбіоз II ст. (у 52,1 % випадків – $p<0,05$). У хворих 2 групи також достовірно частіше встановлено саме дисбіоз ТК II ст. (у 45,0 % пацієнтів – $p<0,05$). Отже, у хворих з ВК та ПЗКП захворювання встановлено більш виражені дисбіотичні зміни, ніж у пацієнтів 2 групи (хворі з ВК без ПЗКП захворювання).

Здійснено визначення біомаркерів, що вказують на порушення бар'єрної функції кишечника у сироватці крові та у калі у хворих з ВК – табл. 4.2.

Таблиця 4.2

Показники біомаркерів ураження кишечника в обстежених

Показник	Обстежені			
	Контрольна група (n=30)	1.1 підгрупа (n=51)	1.2 підгрупа (n=48)	2 група (n=40)
ФКП, мкг/л	28,16±0,41	876,22±2,15 ****++###	732,19±3,85 ****±±	563,67±4,15 ****
Зонулін:				
у сироватці крові, нг/мл	13,44±0,21	186,17±0,78 ****++##	133,14±0,39 ****±	89,18±0,45 ***
у калі, нг/мл	16,23±0,44	213,77±1,15 ****++##	178,90±1,21 ****±	111,17±0,95 ***
α1-антитрипсин:				
у сироватці крові, мг/дл	118,77±2,08	422,65±2,07 ***++##	387,03±2,61 ***±±	293,07±1,14* **
у калі, мг/дл	13,69±0,15	42,07±0,23 **+#	37,26±1,15 **±	27,26±0,55 *
кліренс α1-антитрипсин, мл/добу	16,32±0,51	92,58±0,66 ***++##	61,13±0,82 ***±	45,06±0,29 **

Примітка: між показниками контрольної групи та обстежених хворих різниця статистично достовірна: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$; **** – $p<0,0001$;

різниця між показниками в обстежених хворих 1.1 та 1.2 підгрупи достовірна: + – $p<0,05$; ++ – $p<0,01$;

різниця між показниками в обстежених хворих 1.1 підгрупи та 2 групи достовірна: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$;

різниця між показниками в обстежених хворих 1.2 підгрупи та 2 групи достовірна: $\pm$ – $p < 0,05$; $\pm\pm$ – $p < 0,01$.

Рівень фекального кальпротектину (ФКП) у всіх обстежуваних нами пацієнтів був вищим за такий показник у контрольної групи і вказував на виражені запальні зміни у ТК у цих пацієнтів. При цьому максимальне відхилення від норми встановлено у пацієнтів 1.1 підгрупи (його збільшення на $848,06 \pm 1,74$ мкг/л порівняно із даними контрольної групи – $p < 0,0001$), а мінімальне відхилення діагностовано в обстежуваних пацієнтів 2 групи (його збільшення на $535,51 \pm 3,74$ мкг/л порівняно із даними контрольної групи – $p < 0,0001$).

Аналіз показника зонуліну як у сироватці крові, так і в калі вказує на його достовірне збільшення в хворих з ВК незалежно від наявності чи відсутності ПЗКП захворювання. Проте, як свідчать отримані дані, більш виразні зміни встановлено у пацієнтів саме з ПЗКП при ЗЗК, особливо 1.1 підгрупи. При цьому у хворих 1.1 підгрупи показник зонуліну у сироватці крові на $172,73 \pm 0,57$ нг/мл перевищував такий показник контрольної групи – $p < 0,0001$, тоді як у хворих 2 групи – лише на $75,74 \pm 0,24$ нг/мл порівняно із даними контрольної групи ($p < 0,001$). Більш виражене збільшення рівня зонуліну зареєстровано при визначенні його у фекаліях із максимальним відхиленням від норми також у пацієнтів 1.1 підгрупи, а саме – його збільшення на $197,54 \pm 0,71$ нг/мл порівняно із даними контрольної групи ($p < 0,001$). Найнижчі значення зонуліну у калі реєстровано у пацієнтів 2 групи (підвищення цього показника лише до $111,17 \pm 0,95$ нг/мл – $p < 0,001$).

У хворих всіх обстежуваних нами груп встановлено збільшення активності $\alpha 1$ -антитрипсину як у сироватці крові, так і в калі, а також його кліренсу, що, відповідно, також вказує на порушення бар'єрної функції кишечника у цього контингенту хворих. Найвищі концентрації $\alpha 1$ -антитрипсину виявлено в пацієнтів 1.1 підгрупи, а саме – збільшення його рівня у сироватці крові до $422,65 \pm 2,07$ нг/дл при нормі $118,77 \pm 2,08$ нг/дл у контрольної групи – $p < 0,001$; у калі – до $42,07 \pm 0,23$ мг/дл при

нормі $13,69 \pm 0,15$ мг/дл ($p < 0,01$), а також підвищення показника його кліренса – до $92,58 \pm 0,66$ мл/добу при нормі $16,32 \pm 0,51$ мл/добу у контрольної групи ($p < 0,001$).

Отже, аналіз зміни рівня біомаркерів, що вказують на запальні зміни у СО ТК, а також на порушення бар'єрної функції є підвищеними за результатами отриманих нами даних у хворих з ВК. При цьому найбільш виражене відхилення від норми в обстежуваних показниках біомаркерів встановлено саме у хворих 1.1 підгрупи (хворі з ВК та ревматологічними ПЗКП захворювання), тоді як найменші значення зазначених біомаркерів діагностовано у хворих 2 групи (пацієнти з ВК без ПЗКП захворювання).

4.2 Особливості зовнішньосекреторної функції підшлункової залози та компонентного складу тіла у хворих на виразковий коліт

Для оцінки функціональної спроможності зовнішньосекреторної функції ПЗ нами оцінено рівень амілази у сироватці крові та α -амілаза сечі, а також визначено активність фекальної еластази-1 (ФЕ-1) у хворих з ВК – табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Показники лабораторних методів для оцінки ЗСН ПЗ в обстежених

Показник	Обстежені			
	Контрольна група (n=30)	1.1 підгрупа (n=51)	1.2 підгрупа (n=48)	2 група (n=40)
Амілаза сироватки крові (норма: 0 - 115 ОД/л)	$47,48 \pm 2,65$	$92,05 \pm 3,11$ **#	$111,08 \pm 5,32$ ***±	$67,51 \pm 4,25$ *
α -амілаза сечі (норма: 0 - 350 ОД/л)	$62,81 \pm 3,12$	$307,05 \pm 4,25$ ***#	$338,42 \pm 5,21$ ****+±±	$155,12 \pm 12,77$ **
ФЕ-1, мкг/г	$325,93 \pm 9,81$	$131,20 \pm 4,15$ ***±##	$62,04 \pm 2,55$ ****++	$173,22 \pm 6,33$ **

Примітка: між показниками контрольної групи та обстежених хворих різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; **** – $p < 0,0001$;

різниця між показниками в обстежених хворих 1.1 та 1.2 підгрупи достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$;

різниця між показниками в обстежених хворих 1.1 підгрупи та 2 групи достовірна: # – $p < 0,01$; ## – $p < 0,001$;

різниця між показниками в обстежених хворих 1.2 підгрупи та 2 групи достовірна: $\pm$ – $p < 0,05$; $\pm\pm$ – $p < 0,01$.

Як указують отримані дані, рівень амілази у сироватці крові, а також α -амілаза сечі у хворих з ВК були вищі за такі дані у контрольної групи, хоча не перевищували референтні значення. Як і слід було очікувати, найбільш виражене відхилення від норми визначено при аналізі даних у пацієнтів 1.2 підгрупи (хворі з ВК та ЗСН ПЗ, як ПЗКП при ЗЗК). У хворих 1.2 підгрупи діагностовано максимальне збільшення рівня амілази у сироватці крові (до $111,08 \pm 5,32$ ОД/л при нормі $47,48 \pm 2,65$ ОД/л у контрольної групи – $p < 0,001$). Така ж тенденція виявлена і при оцінці рівня α -амілази у сечі, а саме – її максимальне збільшення у пацієнтів 1.2 підгрупи (до $338,42 \pm 5,21$ ОД/л при нормі $62,81 \pm 3,12$ ОД/л у контрольної групи – $p < 0,0001$).

Найбільш об'єктивним критерієм щодо оцінки зовнішньосекреторної спроможності ПЗ у хворих з ВК є визначення рівня ФЕ-1 – «золотого стандарту» діагностики зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ. У хворих 1.2 підгрупи підтверджено хронічний панкреатит із вираженим зниженням зовнішньосекреторної функції ПЗ. Встановлено зменшення рівня ФЕ-1 у цих хворих до $62,04 \pm 2,55$ мкг/г при нормі $325,93 \pm 9,81$ мкг/г у контрольної групи – $p < 0,0001$. Проте слід зазначити, що, за результатами оцінки рівня ФЕ-1, у всіх хворих з ВК діагностовано зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ. У хворих 1.1 підгрупи показник ФЕ-1 становив $131,20 \pm 4,15$ мкг/г і вказував на середній ступінь зовнішньосекреторної недостатності ПЗ, а в пацієнтів 2 групи – $173,22 \pm 6,33$ мкг/г, що є ознакою легкої зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. Отже, у хворих на ВК незалежно від наявності чи відсутності ПЗКП захворювання страждає функціональна активність підшлункової залози, що вимагає корекції у цих пацієнтів для профілактики прогресування різних ознак мальабсорбції та мальдигестії.

Проведено аналіз копрологічного дослідження також для оцінки порушень ферментативної функції ПЗ – табл. 4.4.

Таблиця 4.4

Результати копрологічного дослідження в обстежених

Показник	Обстежені			
	Контрольна група (n=30)	1.1 підгрупа (n=51)	1.2 підгрупа (n=48)	2 група (n=40)
Стеаторея (+)	-	24 / 47,1 %++	44 / 91,7 %***±±	9 / 22,5 %
Амілорея (+)	-	19 / 37,3 %+	23 / 47,9 %*±	8 / 20,0 %
Креаторея, за рахунок м'язових волокон, що зберігли поперечну посмугованість (+)	-	17 / 33,3 %+	26 / 54,2 %**±	10 / 25,0 %
Мила	2 / 6,7 %	26 / 51,0 %+	32 / 66,7 %*±	17 / 42,5 %

Примітка: різниця між показниками в обстежених хворих 1.1 та 1.2 підгрупи достовірна: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$;

різниця між показниками в обстежених хворих 1.1 підгрупи та 2 групи достовірна: + – $p<0,05$; ++ – $p<0,01$;

різниця між показниками в обстежених хворих 1.2 підгрупи та 2 групи достовірна: ± – $p<0,01$; ±± – $p<0,001$.

За даними копрологічного дослідження, у більшості хворих з ВК діагностовано стеаторею, амілорею та креаторію за рахунок м'язових волокон, що зберегли свою поперечну посмугованість. Стеаторея при цьому встановлена у 91,7 % хворих 1.2 підгрупи, що на 44,6 % більше, ніж у хворих 1.1 підгрупи ($p<0,001$), та на 69,2 % більше, ніж у пацієнтів 2 групи ($p<0,001$). Амілорея також достовірно частіше встановлена у пацієнтів 1.2 підгрупи (у 47,9 % випадків), що на 10,6 % більше, ніж серед обстежених 1.2 підгрупи ($p<0,05$) та на 27,9 % перевищує такий показник у хворих 2 групи ($p<0,01$). Креаторея за рахунок м'язових волокон, що зберігали

поперечну посмугованість, встановлена в 54,2 % хворих 1.2 підгрупи, що на 20,9 % перевищує дані 1.1 підгрупи ($p<0,05$) та на 29,2 % – у хворих 2 групи ($p<0,01$). Наявність мила, що свідчать про дисфункцію жовчновивідної системи, встановлено частіше серед хворих 1.2 підгрупи (у 66,7 % випадків, що на 15,7 % вище, ніж у хворих 1.1 підгрупи ($p<0,05$) та на 24,2 % – ніж у пацієнтів 2 групи ($p<0,01$).

Отже, як вказують результати проведених досліджень за даними копрологічного аналізу, показників амілази у сироватці крові та калі, а також рівня ФЕ-1, можна зробити висновок про порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ не лише в пацієнтів 1.2 підгрупи, а й у обстежених 1.1 підгрупи та 2 групи. ЗЗК протікають із ознаками ЗСН ПЗ не лише у пацієнтів 1.2 підгрупи, а також у хворих з ВК, що мають ревматологічні позакишкові прояви (1.1 підгрупа). Отже, хворі на ВК потребують всебічного скринінгу для визначення функціонального стану ПЗ. При цьому найбільш чутливим методом є оцінка ЗСН ПЗ за допомогою дослідження показника ФЕ-1. Привертає увагу наявність порушення зовнішньосекреторної функції ПЗ у всіх хворих з ВК, незалежно від наявності чи відсутності ПЗКП захворювання. Визначення функціонального стану ПЗ у хворих на ВК є необхідним елементом ведення цих пацієнтів і призначення оптимальної комплексної терапії, зокрема і з використанням замісної ферментної терапії.

Для підтвердження аутоімунного характеру захворювань та їх поєднань у обстежених нами хворих проведено оцінку IgG 4 у сироватці крові – табл. 4.5.

Таблиця 4.5

Показники IgG4 у сироватці крові в обстежених хворих

Показник	Контрольна група (n=30)	Обстежені хворі з ВК		
		1.1 підгрупа (n=51)	1.2 підгрупа (n=48)	2 група (n=40)
IgG 4, г/л	1,06±0,07	2,11±0,08 **	2,47±0,10 ** +	1,98±0,11 * # ±

Примітка: між показниками контрольної групи та обстежених хворих різниця статистично достовірна: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$;

різниця між показниками в обстежених хворих 1.1 та 1.2 підгрупи достовірна: $+ - p < 0,05$;

різниця між показниками в обстежених хворих 1.1 підгрупи та 2 групи достовірна: $\# - p < 0,05$;

різниця між показниками в обстежених хворих 1.2 підгрупи та 2 групи достовірна: $\pm - p < 0,01$.

У всіх обстежених хворих із ВК встановлено підвищення показника IgG4 у сироватці крові із максимальним відхиленням від норми у пацієнтів із ПЗКП, а саме – до $2,11 \pm 0,08$ г/л у хворих 1.1 підгрупи та до $2,47 \pm 0,10$ г/л у обстежених 1.2 підгрупи (при нормі $1,06 \pm 0,07$ г/л у контрольної групи – $p < 0,01$).

У хворих на ВК оцінено рівень забезпеченості організму вітаміном D₃ за показником 25(OH)D, що наведено у табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Показники вітаміну D₃ у сироватці крові в обстежених хворих

Показник	Контрольна група (n=30)	Обстежені хворі з ВК		
		1.2 підгрупа (n=51)	1.2 підгрупа (n=48)	2 група (n=40)
25(OH)D , нг/мл	$42,17 \pm 0,21$	$8,27 \pm 0,15$ **	$14,17 \pm 0,12$ ** +	$22,15 \pm 0,16$ * # ±

Примітка: між показниками контрольної групи та обстежених хворих різниця статистично достовірна: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$;

різниця між показниками в обстежених хворих 1.1 та 1.2 підгрупи достовірна: $+ - p < 0,01$;

різниця між показниками в обстежених хворих 1.1 підгрупи та 2 групи достовірна: $\# - p < 0,001$;

різниця між показниками в обстежених хворих 1.2 підгрупи та 2 групи достовірна: $\pm - p < 0,05$.

Як вказують отримані результати, у всіх хворих з ВК та ПЗКП захворювання діагностовано дефіцит вітаміну D₃, тоді як в обстежених 2 групи встановлено недостатність вітаміну D₃ у сироватці крові. При цьому найнижчі показники 25(OH)D у сироватці крові встановлено у пацієнтів 1.1 підгрупи (зменшення його рівня до $8,27 \pm 0,15$ нг/мл при нормі $42,17 \pm 0,21$ нг/мл – $p < 0,001$). Максимальна концентрація 25(OH)D у сироватці крові діагностована у хворих з ВК 2 групи ($22,15 \pm 0,16$ нг/мл, що на $7,98 \pm 0,04$ нг/мл більше, ніж у пацієнтів 1.2 підгрупи – $p < 0,05$). Таким чином, при ЗЗК у хворих має місце недостатність вітаміну D₃, що обов'язково слід враховувати при веденні цих пацієнтів.

Проведено оцінку особливостей компонентного складу тіла в обстежених хворих з ВК (табл. 4.7 та 4.8).

У хворих з ВК встановлено виражені зміни у компонентному складі тіла, що характеризувались зменшенням жирової, м'язової маси, а також кісткової маси. У хворих з ВК 2 групи, що не мали ПЗКП захворювання, встановлено найменші відхилення від норми у показниках біоімпедансометрії. У хворих 2 групи чоловічої статі жирова маса тіла зменшилась лише до $22,17 \pm 0,58\%$, а в жінок лише до $27,12 \pm 0,44\%$ при нормі у чоловіків контрольної групи $25,18 \pm 0,21\%$ та в жінок $30,43 \pm 0,18\%$ ($p < 0,05$). Максимальне зменшення жирового компоненту тіла встановлено у хворих 1.2 підгрупи, а саме – зменшення у чоловіків до $19,14 \pm 0,58\%$ ($p < 0,05$), а в жінок – до $22,12 \pm 0,45\%$ ($p < 0,01$).

Таблиця 4.7

Показники компонентного складу тіла в обстежених контрольної групи та хворих з ВК 2 групи

Показник	Обстежені			
	Контрольна група (n=30)		Хворі з ВК 2 групи	
			2 група (n=40)	
	Чоловіки (n=18)	Жінки (n=12)	Чоловіки (n=16)	Жінки (n=24)

Жирова маса, %	25,18±0,21	30,43±0,18	22,17±0,58*#±	27,12±0,44*##±±
М'язова маса, кг	38,64±0,42	31,55±0,46	33,17±0,31*##±±	28,14±0,32*##±±
Вміст рідини, %	53,61±0,23	51,12±0,32	50,11±0,47*±	51,09±0,52#±
Кісткова маса, %	12,85±0,26	11,15±0,24	10,25±0,19*#±	9,33±0,24*##±

Примітка: між показниками контрольної групи та обстежених хворих за статтю різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$.

Діагностовано виражений дефіцит м'язової маси у хворих з ВК із максимально вираженим відхиленням від норми у пацієнтів жіночої статі 1.1 підгрупи (його зменшення до 21,18±0,30 кг при нормі 31,55±0,46 кг у жінок контрольної групи ($p < 0,01$)). Максимальне зменшення м'язової маси в організмі у чоловіків в ВК встановлено в пацієнтів 1.2 групи, а саме – до 26,18±0,31 кг при нормі 38,64±0,42 кг у чоловіків контрольної групи ($p < 0,01$).

Вміст рідинного компоненту також достовірно був нижчим у всіх обстежуваних нами пацієнтів із ВК. Проте більш виражені зміни встановлено саме у пацієнтів із ПЗКП виразкового коліту.

Таблиця 4.8

**Показники компонентного складу тіла в обстежених хворих 1 груп
за підгрупами**

Показник	Обстежені хворі 1 групи			
	1.1 підгрупа (n=51)		1.2 підгрупа (n=48)	
	Чоловіки (n=34)	Жінки (n=17)	Чоловіки (n=33)	Жінки (n=15)

Жирова маса, %	20,23±0,26*	24,16±0,21**	19,14±0,58*	22,12±0,45**+
М'язова маса, кг	28,78±0,28**	21,18±0,30**+	26,18±0,31**+	22,35±0,22**
Вміст рідини, %	48,36±0,20*	47,16±0,17*	47,21±0,24*+	46,02±0,31*+
Кісткова маса, %	7,33±0,23**+	6,89±0,22**+	8,21±0,32**	7,71±0,15**

Примітка: між показниками контрольної групи та обстежених хворих за статтю різниця статистично достовірна: * – $p<0,05$.

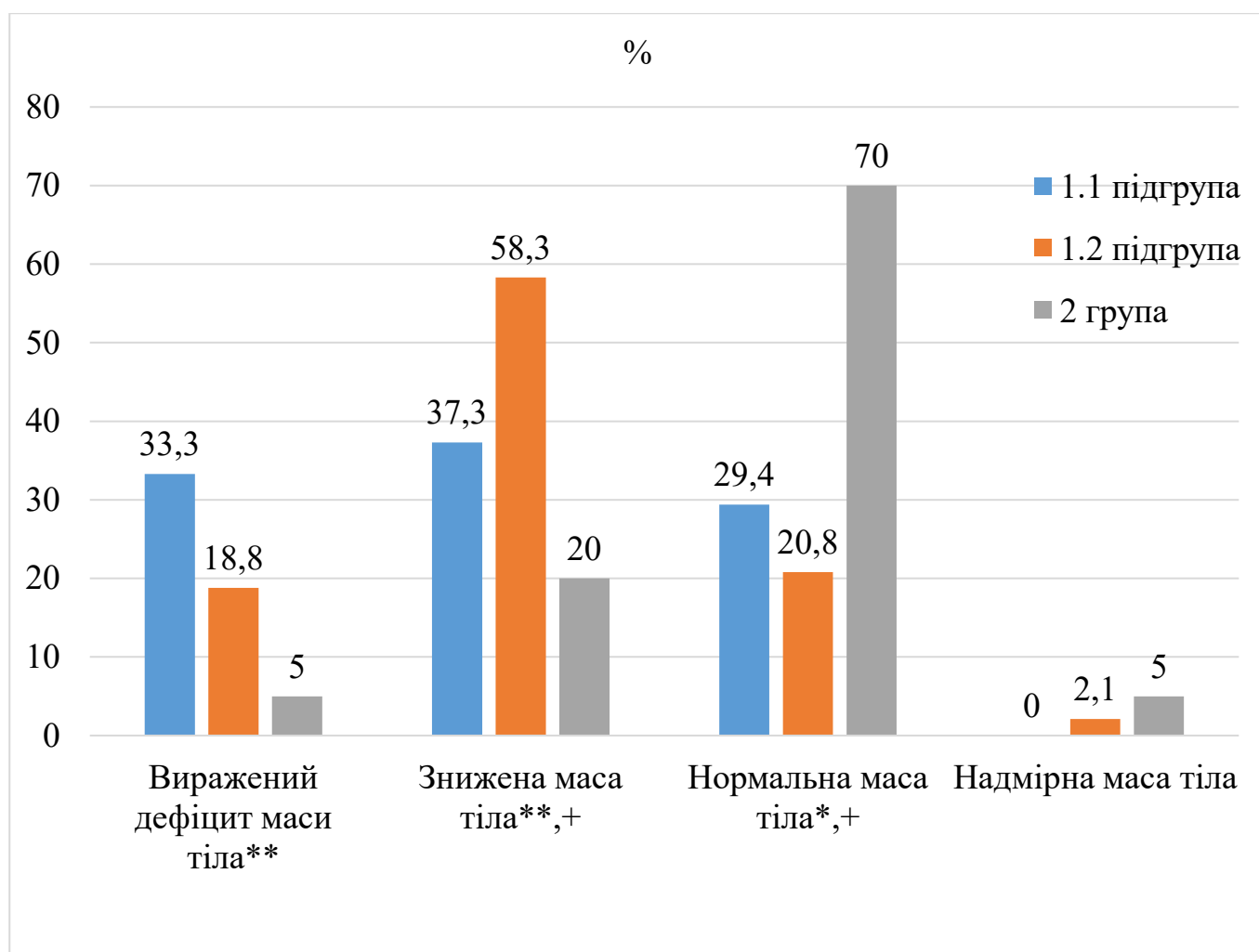
різниця між показниками в обстежених хворих 1.1 та 1.2 підгрупи за статтю достовірна: + – $p<0,05$;

різниця між показниками в обстежених хворих 1.1 підгрупи та 2 групи за статтю достовірна: # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$;

різниця між показниками в обстежених хворих 1.2 підгрупи та 2 групи за статтю достовірна: ± – $p<0,05$; ±± – $p<0,01$.

Аналіз отриманих даних вказує на максимальне зменшення кісткової маси в організмі у пацієнтів із ЗСН ПЗ та ПЗКП при ВК (1.1 підгрупа), а саме – у чоловіків до 7,33±0,23 % та до 6,89±0,22 % у жінок при нормі 12,85±0,26 % у чоловіків та 11,15±0,24 % у жінок контрольної групи – $p<0,01$. Отже, при ЗЗК, а саме – при ВК діагностовано виражений дефіцит м'язової, кісткової та жирової маси в організмі, що більш виражено у пацієнтів при ПЗКП захворювання.

Нами проведено також оцінку показника ІМТ у обстежуваних хворих з ВК, що наведено на рис. 4.3.



Примітка: відмінності між показниками у хворих 1.1 та 1.2 підгруп достовірні: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; відмінності між показниками у хворих 1.1 та 1.2 підгруп та 2 групи достовірні: + – $p < 0,01$.

Рис. 4.3. Розподіл хворих з ВК за показником ІМТ

Як вказують результати аналізу отриманих даних, показник ІМТ, що відповідає нормальній вазі, достовірно частіше встановлено у пацієнтів 2 групи (у 70,0 % обстежених – $p < 0,01$), тоді як нормальну масу хворі з ВК та ПЗКП мали лише в 29,4 % випадків у 1.1 підгрупі та у 20,8 % – в 1.2 підгрупі ($p < 0,01$). Надмірна вага тіла встановлена лише в 5,0 % хворих 2 групи та у 1 пацієнта з 1.2 підгрупи. При цьому слід зазначити, що всі пацієнти, в яких діагностована надмірна маса тіла, в анамнезі вказували періодичний прийом глюкокортикостероїдів для зменшення клінічних симптомів ВК.

Знижена маса тіла достовірно частіше встановлена серед пацієнтів 1.2 підгрупи, а саме – в 58,3 % випадків, а також у хворих 1.1 підгрупи (у 37,3 % обстежених) – $p<0,01$. Виражений дефіцит маси тіла достовірно частіше встановлено серед хворих 1.1 підгрупи (у 33,3 % хворих), що на 14,5 % вище за такі дані у хворих 1.2 підгрупи та на 28,3 % перевищує такі дані в обстежених 2 групи ($p<0,01$).

Отже, при виразковому коліті в обстежуваних хворих встановлено зменшення показника ІМТ, що при проведенні біоімпедансометрії проявлялось дефіцитом як м'язового складника, так і жирової маси та кісткової маси тіла. Визначення трофологічного статусу у хворих з ВК є необхідним елементом комплексної діагностики цих пацієнтів для проведення ефективної комплексної корекції.

4.3. Оцінка факторів, що сприяють формуванню та прогресуванню позакишкових проявів при виразковому коліті

Оцінено зв'язок між показником ІМТ та даними біоімпедансометрії щодо визначення особливостей компонентного складу тіла у хворих з ВК – табл. 4.9.

Як свідчать дані статистичного аналізу, зниження показника ІМТ негативно корелює зі зменшеним показником м'язової та кісткової маси в організмі в обох підгрупах хворих з ВК та позакишковими його проявами. Слід зазначити, що як при вираженому дефіциті маси тіла, так і при зниженій масі тіла встановлено переважно негативну кореляцію сильної інтенсивності.

Нормальна вага тіла у хворих з ВК корелює із м'язовим компонентом тіла, при чому це також переважно сильна кореляція ($r=0,84$; $p<0,01$ для хворих 1.1 підгрупи та $r=0,80$; $p<0,01$ для пацієнтів 1.2 підгрупи відповідно).

Таблиця 4.9

Зіставлення показника ІМТ з даними біоімпедансометрії в обстежених хворих з ПЗПК

Показник ІМТ	Обстежені хворі з ПЗКП			
	1.1 підгрупа		1.2 підгрупа	
	Показник біоімпедансометрії			
	М'язова маса	Кісткова маса	М'язова маса	Кісткова маса
Виражений дефіцит маси тіла	r= -0,82; p<0,01	r= -0,90; p<0,01	r= -0,86; p<0,01	r= -0,92; p<0,01
Знижена маса тіла	r= -0,76; p<0,01	r= -0,84; p<0,01	r= -0,80; p<0,01	r= -0,82; p<0,01
Нормальна маса тіла	r=0,84; p<0,01	—	r=0,80; p<0,01	—

Детальний статистичний аналіз отриманих даних вказує на прямий зв'язок між зниженням рівня вітаміну D₃ у сироватці крові та зміною показника ІМТ та компонентного складу тіла (табл. 4.10).

Дефіцит маси тіла та знижена маси тіла у хворих з ВК та ураженням суглобів (1.1 підгрупа) та ЗСН ПЗ (1.2 підгрупа) прямо корелює зі зниженим рівнем вітаміну D₃ у сироватці крові, а показник ІМТ, що відповідає нормальній вазі тіла, негативно корелює зі зниженням вітаміну D₃ у сироватці крові лише в пацієнтів із ЗСН ПЗ ($r = -0,74$; $p < 0,05$).

Зменшення м'язової та кісткової маси в організмі також прямо залежить від зниженого рівня вітаміну D₃ у сироватці крові у хворих з ПЗПК при ВК. Зменшення кількості жирової тканини в організмі у цих хворих негативно корелює зі зниженим вітамінним забезпеченням вітаміном D₃ у сироватці крові у хворих як із ураженням суглобів ($r = -0,88$; $p < 0,01$ у пацієнтів 1.1 підгрупи), так і у хворих з ЗСН ПЗ при ВК ($r = -0,92$; $p < 0,01$ у пацієнтів 1.2 підгрупи відповідно).

Таблиця 4.10

Зіставлення показника ІМТ, даних біоімпедансометрії з рівнем вітаміну D₃ в обстежених хворих з ПЗПК

Показник	Рівень вітаміну D ₃	
	Обстежені хворі з ПЗПК	
	1.1 підгрупа	1.2 підгрупа
Показник ІМТ:		
Виражений дефіцит маси тіла	r= 0,92; p<0,01	r= 0,94; p<0,01
Знижена маса тіла	r= 0,84; p<0,01	r= 0,88; p<0,01
Нормальна маса тіла	—	r= -0,74; p<0,05
Дані біоімпедансометрії:		
М'язова маса	r= 0,76; p<0,01	r= 0,72; p<0,05
Жирова маса	r= -0,88; p<0,01	r= -0,92; p<0,01
Кісткова маса	r= 0,98; p<0,01	r= 0,96; p<0,01

Проаналізовано вплив дисбіозу ТК у хворих з ПЗПК при ВК на порушення бар'єрної функції кишечника у цих пацієнтів (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Зіставлення біологічних маркерів порушення бар'єрної функції кишечника (зонуліну) з вираженістю дисбіозу товстої кишки в обстежених хворих з ВК

Ступінь вираженості дисбіозу ТК	Обстежені хворі з ПЗКП при ВК			
	1.1 підгрупа		1.2 підгрупа	
	Показник			
	Зонулін		Зонулін	
	сироватка	кал	сироватка	кал
II ступінь	r=0,80; p<0,01	r=0,84; p<0,01	r=0,76; p<0,01	r=0,82; p<0,01
III ступінь	r=0,90; p<0,01	r=0,96; p<0,01	r=0,76; p<0,01	r=0,74; p<0,05
IV ступінь	—	r=0,78; p<0,01	—	—

Рівень зонуліну як одного з показників, що вказують на порушення бар'єрної функції кишечника, корелює із вираженістю дисбіозу ТК у хворих з ВК та позакишковими проявами при ЗЗК. Слід зазначити, що лише у хворих з ВК (1.1 підгрупа) встановлено залежність між рівнем зонуліну у калі та дисбіозом ТК IV ст. ($r=0,78$; $p<0,01$).

Таблиця 4.12

Зіставлення біологічних маркерів порушення бар'єрної функції кишечника ($\alpha 1$ -антитрипсину) з вираженістю дисбіозу ТК у обстежених хворих з ВК

Ступінь вираженості дисбіозу ТК	Обстежені хворі з ПЗКП при ВК			
	1.1 підгрупа		1.2 підгрупа	
	Показник			
	α1-антитрипсин		α1-антитрипсин	
	сироватка	кал	сироватка	кал
II ступінь	r=0,74; p<0,05	r=0,78; p<0,01	—	r=0,70; p<0,05
III ступінь	r=0,76; p<0,01	r=0,84; p<0,01	r=0,68; p<0,06	r=0,72; p<0,05

Менш виразну залежність між ступенями вираженості дисбіозу ТК та $\alpha 1$ -антитрипсину виявлено у хворих з ВК (табл. 4.12). Рівень $\alpha 1$ -антитрипсину корелює із II ст. та III ст. вираженості дисбіотичних змін переважно у калі у хворих з ПЗКП при ВК. Слід відзначити більш сильну кореляцію у хворих з ураженням суглобів (1.1 підгрупа), аніж при ЗСН ПЗ у хворих з ВК (1.2 підгрупа).

Оцінено вплив ЗСН ПЗ за результатом ФЕ-1 у хворих з ВК на компонентний склад тіла, а також рівень вітаміну D₃ у сироватці крові в обстежуваних хворих з ПЗКП (табл. 4.13). При цьому встановлена пряма сильна залежність між зниженням маси тіла у хворих з ВК як 1.1 підгрупи, так і 1.2 підгрупи, а також зменшенням м'язової, кісткової та жирової маси тіла. Зниження рівня вітаміну D₃ у сироватці крові також прямо залежить від вираженості ЗСН ПЗ у хворих з ВК ($r= 0,78$; $p<0,01$ у пацієнтів 1.1 підгрупи та $r= 0,76$; $p<0,01$ у хворих 1.2 підгрупи відповідно).

Таблиця 4.13

Зіставлення показника ІМТ, даних біоімпедансометрії, рівня вітаміну D₃ з вираженістю ЗСН ПЗ у обстежених хворих з ПЗПК

Показник	Показник ФЕ-1	
	Обстежені хворі з ПЗКП	
	1.1 підгрупа	1.2 підгрупа
Показник ІМТ:		
Виражений дефіцит маси тіла	r= 0,96; p<0,01	r= 0,88; p<0,01
Знижена маса тіла	r= 0,92; p<0,01	r= 0,88; p<0,01
Дані біоімпедансометрії:		
М'язова маса	r= 0,94; p<0,01	r= 0,86; p<0,01
Жирова маса	r= 0,90; p<0,01	r= 0,76; p<0,01
Кісткова маса	r= 0,86; p<0,01	r= 0,80; p<0,01
Рівень вітаміну D ₃	r= 0,78; p<0,01	r= 0,76; p<0,01

Аналіз отриманих даних вказує на залежність між зміною маси тіла та компонентного складу тіла у хворих з ВК та зміною у кількісному та якісному складі мікрофлори ТК (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Зіставлення вираженості дисбіозу ТК з показником ІМТ, даних біоімпедансометрії, рівнем вітаміну D₃ та вираженістю ЗСН ПЗ у обстежених хворих з ВК

Показник	Обстежені хворі з ПЗКП при ВК			
	1.1 підгрупа		1.2 підгрупа	
	Ступінь вираженості дисбіозу ТК			
	II ступінь	III ступінь	I ступінь	II ступінь
Показник ІМТ:				
Виражений дефіцит маси тіла	r= -0,78; p<0,01	r= -0,70; p<0,05	r= -0,80; p<0,01	r= -0,76; p<0,05

Знижена маса тіла	r= -0,72; p<0,05	r= -0,72; p<0,05	r= -0,78; p<0,01	r= -0,74; p<0,01
Дані біоімпедансометрії:				
М'язова маса	r=0,72; p<0,05	r=0,78; p<0,01	r=0,80; p<0,01	r=0,80; p<0,01
Жирова маса	r=0,84; p<0,01	r=0,82; p<0,01	r=0,86; p<0,01	r=0,90; p<0,01
Кісткова маса	r=0,78; p<0,01	r=0,72; p<0,01	r=0,80; p<0,01	r=0,74; p<0,05
Вітамін D ₃	r=0,90; p<0,01	r=0,90; p<0,01	r=0,86; p<0,01	r=0,92; p<0,01
ФЕ-1	r=0,92; p<0,01	r=0,96; p<0,01	r=0,88; p<0,01	r=0,94; p<0,01

Встановлено зворотну кореляцію між вираженістю дисбіотичних змін у ТК та зменшенням ваги тіла в обох підгрупах хворих з ПЗКП при ВК, а зміна компонентного складу тіла також корелює із порушенням мікробного складу ТК. Слід зазначити, що кореляційні зв'язки у хворих 1.1 підгрупи встановлено між II-III ступеня дисбіозу ТК, а в хворих 1.2 підгрупи – із I та II ступенями дисбіозу.

Вираженість дисбіотичних змін прямо впливає на рівень вітаміну D₃ у сироватці крові незалежно від форми ПЗКП у хворих з ВК. Порушення та вираженість зовнішньосекреторної функції ПЗ корелює із II-III ступенями дисбіозу в 1.1 підгрупі та з дисбіозом ТК I-II ст. у 1.2 підгрупі пацієнтів з ВК, що мають ревматологічні позакишкові прояви або в яких діагностовано ЗСН ПЗ.

Для визначення факторів, що впливають на формування та прогресування позакишкових проявів при ВК, оцінено залежність між ступенем важкості захворювання та змінами маси тіла, компонентного складу тіла, а також дисбіозу товстої кишки та порушенням його бар'єрної функції (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

**Зіставлення ступеня тяжкості ВК із факторами, що впливають на формування
ПЗКП у обстежених хворих**

Показник	Обстежені хворі з ПЗКП при ВК			
	1.1 підгрупа		1.2 підгрупа	
	Ступінь тяжкості ВК:			
	середній	важкий	легкий	середній
Показник ІМТ:				
Виражений дефіцит маси тіла	—	r= 0,78; p<0,01	—	—
Знижена маса тіла	r= 0,88; p<0,01	r= 0,96; p<0,01	r= 0,76; p<0,01	r=0,84; p<0,01
Дані біоімпедансометрії:				
М'язова маса	r=0,88; p<0,01	r=0,96; p<0,01	r=0,78; p<0,01	r=0,82; p<0,01
Жирова маса	r= -0,78; p<0,01	r= -0,84; p<0,01	—	r= -0,78; p<0,01
Кісткова маса	r=0,82; p<0,01	r=0,86; p<0,01	—	r=0,84; p<0,01
Вираженість дисбіозу ТК:				
II ступінь	r=0,68; p<0,05	r=0,74; p<0,05	r=0,76; p<0,01	r=0,74; p<0,05
III ступінь	r=0,80; p<0,01	r=0,86; p<0,01	—	r=0,64; p<0,05
Зонулін (в калі)	r=0,86; p<0,01	r=0,86; p<0,01	r=0,74; p<0,05	r=0,88; p<0,01
α1-антитрипсин (в калі)	r=0,72; p<0,05	r=0,76; p<0,01	r=0,66; p<0,05	r=0,70; p<0,05

ФЕ-1	$r=0,74;$ $p<0,05$	$r=0,78;$ $p<0,01$	$r=0,78;$ $p<0,01$	$r=0,88;$ $p<0,01$
Вітамін D₃	$r=0,78;$ $p<0,01$	$r=0,80;$ $p<0,01$	$r=0,76;$ $p<0,01$	$r=0,78;$ $p<0,01$

Як вказують отримані результати, ступінь важкості ВК при приєднанні позакишкових проявів залежить від вираженості дисбіозу ТК, а також порушення його бар'єрної функції. Зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ, а також рівня вітаміну D₃ негативно впливає на перебіг захворювання кишечника. Зміна компонентного складу тіла, а саме його м'язової та кісткової маси, також негативно впливає на перебіг ВК і корелює зі ступенем важкості захворювання. Зменшення жирової маси в організмі негативно корелює зі ступенем тяжкості ВК.

Отже, при ЗЗК включаються декілька патогенетичних ланок, що сприяють формуванню/прогресуванню різних позакишкових проявів захворювання. Порушення процесів розщеплення та всмоктування на рівні травної системи, що виникає при ЗЗК, ще більш прогресують при приєднанні ЗСН ПЗ. Порушення бар'єрної функції кишечника у поєднанні із дисбіотичними змінами негативно впливають на забезпеченість організму вітаміном D₃, що, своєю чергою, може бути одним з негативних чинників щодо прогресування ураження опорно-рухового апарату в цих пацієнтів. Як указують отримані результати, хворі з ВК вимагають особливого підходу щодо діагностики для розробки ефективних методів профілактики не лише прогресування кишкових проявів цієї патології, а й різних позакишкових форм хвороби. При цьому не можна відокремити лише один ПЗПК, оскільки при ЗСН ПЗ у хворих з ВК також мають місце навантаження на опорно-руховий апарат через формування остеопоротичних змін, як наслідок мальбсорбції та мальдігестії. З іншого боку, у пацієнтів, у яких первинно діагностовано ураження суглобів при ВК, на різних етапах захворювання визначається зниження функціональної спроможності ПЗ, що призводить до змін метаболізму кальцію із формуванням остеопорозу, що, відповідно, негативно впливає на клінічний перебіг

не лише кишкової симптоматики при ВК, а й ураження органів опорно-рухового апарату.

На основі проведених досліджень можна зробити такі висновки:

- у хворих з ПЗКП ВК перебігає переважно в середнього ступеня важкості та важкій формі, особливо при ураженні суглобів як варіанті ПЗКП при ВК;
- у хворих 1.1 підгрупи дисбіоз ТК частіше проявляється III ст. важкості (у 52,9 % пацієнтів – $p < 0,05$), тоді як у хворих 1.2 підгрупи – дисбіозом ТК II ст. (у 52,1 % хворих – $p < 0,05$);
- у пацієнтів з ВК незалежно від наявності чи відсутності ПЗКП має місце порушення бар'єрної функції кишечника за показником зонуліну та $\alpha 1$ -антитрипсину (переважно при їх визначенні у калі);
- у хворих з ВК встановлено порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози;
- характерною особливістю зміни компонентного складу тіла у хворих з ВК є зменшення м'язової та кісткової маси, а також жирової тканини, що прямо залежить від показника ІМТ, а також від вираженості ЗСН ПЗ;
- при ВК виявлено зменшення рівня вітаміну D₃ у сироватці крові на тлі дисбіозу ТК, порушення бар'єрної функції кишечника та ЗСН ПЗ, що вимагає відповідної корекції.

Матеріали розділу висвітлені у таких публікаціях [224, 225, 226]:

1. Varvarets AV. Specifics of barrier function impairment of the large intestine in patients with ulcerative colitis and joint damage. Wiad Lek. 2024; 77 (10): 1989-1995.

2. Варваринець А.В. Особливості діагностики зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у хворих на неспецифічний виразковий коліт у поєднанні із хронічним панкреатитом // Проблеми клінічної педіатрії. 2024. – 3 (65). С. 49-55.

3. Варваринець А.В. Вітамін Д та його роль у формуванні вродженого імунітету та виникненні запальних захворювань кишківника: Матеріали 74-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ. Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги; 2020. Ужгород: РІК-У; 2020 с. 13.

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПОЗАКИШКОВИМИ ПРОЯВАМИ ПРИ ВИРАЗКОВОМУ КОЛІТІ

Відповідно до мети та завдань наукового дослідження для III етапу дисертаційного спостереження для призначення специфічного диференційованого лікування ВК відібрано пацієнтів із ПЗКП 1.1 підгрупи та 1.2 підгрупи. Хворих 1.1 та 1.2 підгруп розподілено залежно від методу призначеного лікування ВК, а саме:

- **пацієнти 1.1 А підгрупи (n=17) та 1.2 А підгрупи (n=16)** отримували тофацитиніб по 10 мг на добу внутрішньо протягом 52 тижнів під систематичним контролем загального аналізу крові та лейкоцитарної формули (один раз на тиждень), а також показників функціонального стану печінки;

- **пацієнти 1.1 В підгрупи (n=17) та 1.2 В підгрупи (n=16)** отримували адаліумаб за схемою: по 160 мг на тижні 0 (дозу вводили у вигляді 4-х ін'єкцій в один день) та 80 мг через 2 тижні (тиждень 2); після індукційної терапії доза адаліумабу становила 40 мг 1 раз на тиждень у вигляді підшкірної ін'єкції протягом 8 тижнів, далі переходили на введення дози препарату по 40 мг один раз на 2 тижні. Лікування адаліумабом хворі отримували протягом 52 тижнів;

- **пацієнти 1.1 С підгрупи (n=17) та 1.2 С підгрупи (n=16)** як базисне лікування ВК отримували будесонід по 9 мг на добу у поєднанні з месалазином по 4,0 г на добу також протягом одного року.

На фоні призначеного диференційованого лікування у хворих з ВК проведено оцінку динаміки клінічної симптоматики, а також моніторинг показників загального аналізу крові й лейкоцитарної формули. Оцінено також динаміку ендоскопічного та морфологічного стану СО ТК у обстежуваних пацієнтів.

Результати динаміки показників загального аналізу крові, а також показника, що вказує на ступінь запальних змін в організмі (CRP) на фоні диференційованого лікування, наведено у табл. 5.1, 5.2 та 5.3.

Таблиця 5.1

**Динаміка показників загального аналізу крові у ході лікування у хворих з
ВК при застосуванні тофацитинібу**

Показник	Обстежені					
	1.1 А підгрупи (n=17)			1.2 А підгрупи (n=16)		
	0 тиждень	8 тиждень	52 тиждень	0 тиждень	8 тиждень	52 тиждень
RBC, $10^{12}/л$	3,2±0,4	4,2±0,3*	4,8±0,7+	3,3±0,6	4,1±0,2*#	4,7±0,3+
WBC, $10^9/л$	14,1±0,9	11,9±0,7 *^#	9,8±0,5+	14,8±0,6	12,0±0,8 ^##	9,6±0,7+
Hb, г/л	98,6±0,6	112,9±0,7 *^#	126,3±0,8 +	97,5±1,1	113,7±0,8 *^#	123,4±0,7 +
PLT, $10^9/л$	341,1±5,5	375,8±8,1 *^#	472,9±4,7 ++	339,6±4,3	382,3±6,5 *^#	463,6±4,2 ++
Лімфоцити, %	14,1±1,3	22,7±0,9 *##	24,5±1,4 ++	14,7±1,1	20,6±1,7 *#	24,8±1,8 ++
Нейтрофіли, %	69,8±2,4	63,6±1,7*	62,1±1,9+	70,3±0,9	64,2±1,3 *^	62,4±1,6+
Моноцити, %	4,7±0,8	8,2±0,6 **##	9,4±0,7 ++	4,5±0,7	7,8±0,9 *^#	9,2±0,5 ++
Еозинофіли, %	0,6±0,01	3,2±0,02 ***^##	3,6±0,04 +++	0,5±0,03	3,0±0,03 ***^##	3,7±0,05 +++
Базофіли, %	0,34±0,02	0,51±0,02 **#	0,62±0,03 ++	0,39±0,04	0,49±0,04 *#	0,64±0,02 ++
Ретикулоцити, %	1,9±0,4	1,7±0,3	1,6±0,5	1,8±0,5	1,7±0,5	1,6±0,6
CRP, мг/л	16,7±0,8	11,3±0,4 *^#	10,9±0,6+	16,5±0,7	12,4±0,6 *^#	10,6±0,4+

Примітка: між показниками у хворих 1.1 А та 1.2 А підгруп на 0 тиждень та 8 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$;

між показниками у хворих 1.1 А та 1.2 А підгруп на 0 тиждень та 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: + – $p<0,05$; ++ – $p<0,01$; +++ – $p<0,001$;

між показниками у хворих 1.1 А-1.2 А та 1.1 В-1.2 В підгруп на 8 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: ^ – $p<0,05$; ^^ – $p<0,01$;

між показниками у хворих 1.1 А-1.2 А та 1.1 С-1.2 С підгруп на 8 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$.

Аналіз динаміки показників загального аналізу крові, а також рівня CRP вказує на тенденцію щодо зменшення ознак запалення вже на 8-й тиждень комплексного лікування в підгрупах хворих з ВК та його ПЗКП, яким проведено лікування із використанням тофацитинібу та адалімумабу. Встановлено зменшення кількості лейкоцитів, а також елементів лейкоцитарної формули вже на початковому етапі лікування хворих. Проте слід зазначити, що в пацієнтів, що отримували тофацитиніб, показники загального аналізу крові на кінцевій точці (52 тиждень) аналізу не відрізнялись від таких у хворих 1.1 В та 1.2 В підгруп, що отримували як специ

фічну терапію для ВК адалімумаб. Однак необхідно зауважити, що у хворих з ПЗКП при ВК, що отримували лікування з використанням тофацитинібу вже на 8-й тиждень, встановлено достовірне, більш виражене зменшення рівня лейкоцитів (до $11,9\pm0,7 \cdot 10^9/\text{л}$ у пацієнтів 1.1 А підгрупи проти $12,5\pm0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ у пацієнтів 1.1 В підгрупи – $p<0,05$). Така ж динаміка простежується й при аналізі рівня CRP у пацієнтів, що отримували тофацитиніб. Встановлено достовірне збільшення кількості еритроцитів та тромбоцитів, а також показника гемоглобіну в 1.1 А та 1.2 А підгрупах пацієнтів.

Таблиця 5.2

**Динаміка показників загального аналізу крові у ході лікування у хворих з
ВК при застосуванні адаліумабу**

Показник	Обстежені					
	1.1 В підгрупи (n=17)			1.2 В підгрупи (n=16)		
	0 тиждень	8 тиждень	52 тиждень	0 тиждень	8 тиждень	52 тиждень
RBC, $10^{12}/л$	3,0±0,6	4,3±0,5*	4,6±0,6+	3,2±0,3	3,9±0,6	4,4±0,5+
WBC, $10^9/л$	14,6±0,5	12,5±0,4 *#	10,3±0,7 +	15,2±0,4	12,8±0,5 *#	10,1±0,6 +
Hb, г/л	99,3±0,7	107,9±0,5*	118,8±0,6+	96,3±1,8	105,1±1,4 *	120,3±0,8 ++
PLT, $10^9/л$	327,2±4,9	355,3±4,8*	423,6±5,2 ++	321,7±5,6	360,5±4,6 *#	431,7±5,0 ++
Лімфоцити, %	14,2±0,9	19,8±0,7 *#	23,6±1,2 ++	14,0±1,0	20,6±1,3 *#	24,0±1,2 +
Нейтрофіли, %	69,7±2,2	65,5±1,5	63,8±1,4+	70,8±0,8	66,9±2,0	63,0±1,3+
Моноцити, %	4,5±0,7	7,8±0,5 **#	8,9±0,8 ++	4,9±0,5	6,7±0,6 **#	9,0±0,6 ++
Еозинофіли, %	0,5±0,03	2,6±0,03 ***##	3,4±0,05 +++	0,7±0,04	2,3±0,05 ***#	3,3±0,04 +++
Базофіли, %	0,31±0,03	0,48±0,04*	0,58±0,06 ++	0,30±0,03	0,51±0,02 **	0,59±0,03 ++
Ретикулоцит и, %	2,0 ±0,6	1,8±0,4	1,7±0,3	2,1±0,4	1,8±0,4	1,7±0,7+
CRP, мг/л	16,8±0,9	12,8±0,7*	11,0±0,7+	16,6±0,6	14,3±0,5*	10,9±0,3++

Примітка: між показниками у хворих 1.1 В та 1.2 В підгруп на 0 тиждень та 8 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$;

між показниками у хворих 1.1 В та 1.2 В підгруп на 0 тиждень та 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; +++ – $p < 0,001$;

між показниками у хворих 1.1 А-1.2 А та 1.1 В-1.2 В підгруп на 8 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$;

між показниками у хворих 1.1 В-1.2 В та 1.1 С-1.2 С підгруп на 8 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$.

Оцінка показників запалення та рівня гемоглобіну і кількості еритроцитів у хворих 1.1 С та 1.2 С підгруп, в яких для корекції ПЗКП при ВК призначено будесонід у комбінації з месалазином в кінці етапу спостереження (52 тиждень дослідження), визначена достовірна позитивна динаміка порівняно з даними на початку проведеної терапії. Проте слід відзначити більш повільний терапевтичний ефект від будесоніду та месалазину при ПЗКП у хворих з ВК. В пацієнтів цих підгруп на 8-й тиждень терапії фактично не виявлено достовірних змін порівняно з початковими даними до проведення лікування. Тільки у хворих з ревматологічними ПЗКП (1.1 С підгрупа) встановлено достовірне збільшення кількості еритроцитів (до $3,9 \pm 0,6 \cdot 10^{12}/л$ – $p < 0,05$) та тромбоцитів (до $350,8 \pm 4,6 \cdot 10^9/л$ – $p < 0,05$). На відповідний термін спостереження визначено лише достовірне збільшення кількості моноцитів, еозинофілів та базофілів у лейкоцитарній формулі.

Таблиця 5.3

Динаміка показників загального аналізу крові у ході лікування у хворих з ВК при застосуванні будесоніду та месалазину

Показник	Обстежені					
	1.1 С підгрупи (n=17)			1.2 С підгрупи (n=16)		
	0 тиждень	8 тиждень	52 тиждень	0 тиждень	8 тиждень	52 тиждень
RBC, $10^{12}/л$	$3,2 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,6^*$	$4,3 \pm 0,3^+$	$3,3 \pm 0,7$	$3,7 \pm 0,7$	$4,2 \pm 0,6^+$
WBC, $10^9/л$	$15,1 \pm 0,7$	$13,5 \pm 0,7$	$10,8 \pm 0,6^+$	$15,0 \pm 0,6$	$14,1 \pm 0,9$	$11,0 \pm 0,9^+$
Hb, г/л	$96,8 \pm 0,6$	$103,6 \pm 0,6$	$115,1 \pm 0,5^+$	$92,7 \pm 0,7$	$99,8 \pm 1,0$	$112,1 \pm 1,1^+$

PLT, $10^9/\text{л}$	$330,9 \pm 5,1$	$350,8 \pm 4,6^*$	$386,5 \pm 4,3$ ++	$318,9 \pm 3,3$	$336,0 \pm 5,8$	$368,9 \pm 4,2$ ++
Лімфоцити, %	$14,5 \pm 0,8$	$17,5 \pm 0,3$	$22,9 \pm 1,4^+$	$13,7 \pm 0,9$	$17,7 \pm 1,6^*$	$21,6 \pm 1,4^+$
Нейтрофіли, %	$70,1 \pm 1,7$	$66,1 \pm 0,9$	$64,2 \pm 1,0^+$	$71,3 \pm 0,7$	$67,8 \pm 1,5$	$65,1 \pm 0,8^+$
Моноцити. %	$4,6 \pm 0,5$	$6,7 \pm 0,6^*$	$8,5 \pm 0,7^{++}$	$4,5 \pm 0,3$	$5,9 \pm 0,7^*$	$7,9 \pm 0,5^{++}$
Еозинофіли, %	$0,8 \pm 0,04$	$1,8 \pm 0,02$ **	$3,2 \pm 0,04$ +++	$0,8 \pm 0,05$	$1,9 \pm 0,04$ **	$3,0 \pm 0,05$ +++
Базофіли, %	$0,33 \pm 0,05$	$0,42 \pm 0,05^*$	$0,51 \pm 0,04$ ++	$0,31 \pm 0,04$	$0,44 \pm 0,03$ *	$0,54 \pm 0,02$ ++
Ретикулоцит и, %	$2,1 \pm 0,5$	$1,9 \pm 0,7$	$1,8 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,7$	$1,9 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,9$
CRP, мг/л	$16,9 \pm 0,4$	$14,4 \pm 0,6$	$12,3 \pm 0,5^+$	$16,7 \pm 0,5$	$14,8 \pm 0,8$	$11,0 \pm 0,4^+$

Примітка: між показниками у хворих 1.1 С та 1.2 С підгруп на 0 тиждень та 8 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$;
між показниками у хворих 1.1 В та 1.2 В підгруп на 0 тиждень та 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$; +++ – $p < 0,001$.

Отже, за даними оцінки показників аналізу крові, на фоні проведення лікування із використанням адаліумабу та тофацитинібу досягнуто більш швидку відповідь організму щодо зменшення запальної реакції при ПЗКП у хворих на ВК. Свідченням цього є також достовірне зменшення показника С-реактивного протеїну вже на початкових етапах лікування саме в підгрупах хворих, що отримували тофацитиніб та адаліумаб.

Оцінено динаміку клінічних проявів ураження кишечника в пацієнтів із ПЗКП на фоні використання різних схем специфічної терапії при ВК (табл. 5.4, 5.5 та 5.6).

Встановлено достовірне зменшення частоти діареї переважно до 5 разів на добу у хворих 1.1 А та 1.2 А підгруп на фоні диференційованого лікування з використанням

тофацитинібу, тоді як у пацієнтів 1.1 В та 1.2 В підгруп частота діареї переважно становила від 5 до 10 разів на добу.

Таблиця 5.4

**Динаміка клінічних ознак ураження кишечника в обстежених хворих з ВК
у ході лікування при застосуванні тофацитинібу**

Показник	Обстежені, Абс.к-сть / %					
	1.1 А підгрупи (n=17)			1.2 А підгрупи (n=16)		
	0 тиждень	8 тиждень	52 тиждень	0 тиждень	8 тиждень	52 тиждень
Діарея	17/100%	17/100%	3/17,6%	16/100%	16/100%	4 /25,0% +
Частота дефекації (за добу)						
- до 5 разів	2/11,8%	9/52,9%^	3/100,0%	2/12,5%	8/50,0%^	4/100,0%
- від 5 до 10 разів	11/64,7%	7/41,2% *^##	—	10/62,5%	6/37,5% *^##	—
- більше 10 разів	4/23,5%	1/5,9 %	—	4/25,0%	2/12,5%	—
Домішки слизу в калі	17/100%	16/100%	4/23,5% +	16/100%	15/93,8%	3/18,8%
Домішки крові в калі	17/100%	14/82,4 **	2/11,8%	15/93,8 %	13/81,3 % *^##	2/12,5%
Біль	17/100%	14/82,4% *#	5/29,4% +	16/100%	13/81,3% **^	5/31,3% +
Тенезми	12/70,6%	8/47,1% **^##	2/11,8%	11/68,8%	8/50,0% *#	2/12,5%
Метеоризм	14/82,4%	10/58,8% **^^#	4/23,5% +	14/87,5 %	10/62,5 % *^##	4 /25,0% +

Примітка: між показниками у хворих 1.1 А та 1.2 А підгруп на 0 тиждень та 8 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: * – $p<0,01$; ** – $p<0,001$;

між показниками у хворих 1.1 А та 1.2 А підгруп на 0 тиждень та 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: + – $p<0,001$;

між показниками у хворих 1.1 А-1.2 А та 1.1 В-1.2 В підгруп на 8 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: ^ – $p<0,05$; ^^ – $p<0,01$;

між показниками у хворих 1.1 А-1.2 А та 1.1 С-1.2 С підгруп на 8 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: # – $p<0,05$; ## – $p<0,01$.

На високу ефективність терапії із використанням адалімумабу та тофацитинібу вказує зменшення домішків крові під час акту дефекації (до 82,4 % та 81,3 % у пацієнтів 1.1 А та 1.2 а підгруп – $p<0,01$, а також до 88,2 % та 87,5 % у хворих 1.1 В та 1.2 в підгруп відповідно – $p<0,05$).

Таблиця 5.5

**Динаміка клінічних ознак ураження кишечника в обстежених хворих з ВК
у ході лікування при застосуванні адалімумабу**

Показник	Обстежені, Абс.к-сть / %					
	1.1 В підгрупи (n=17)			1.2 В підгрупи (n=16)		
	0 тиждень	8 тиждень	52 тиждень	0 тиждень	8 тиждень	52 тиждень
Діарея	17/100%	17/100%	3/17,6%	16/100%	16/100%	4 /25,0%+
Частота дефекації (за добу)						
- до 5 разів	2/11,8%	5/29,4%##	3/100,0%	2/12,5%	5/31,2%	4/100,0% ++
- від 5 до 10 разів	12/70,6%	10/58,8% *^#	–	11/68,7 %	8/50,0% *#	–
- більше 10 разів	3/17,6%	2/11,8 %	–	3/18,8%	3/18,8%	–
Домішки слизу в	17/100%	16/100%	4/23,5% ++	16/100%	15/93,8%	3/18,8%

калі						
Домішки крові в калі	17/100%	15/88,2% *	2/11,8%	16/100,0 %	14/87,5 % *#	3/18,8%
Біль	17/100%	15/88,2% *	6/35,3% +	16/100%	14/87,5% *	6/37,5% ++
Тенезми	13/76,5%	10/58,8% **##	3/17,6%	12/75,0%	9/56,3% **#	3/18,8%
Метеоризм	15/88,2%	13/76,5% *	3/17,6%	14/87,5 %	12/75,0 % *##	4 /25,0% ++

Примітка: між показниками у хворих 1.1 В та 1.2 В підгруп на 0 тиждень та 8 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$;

між показниками у хворих 1.1 В та 1.2 В підгруп на 0 тиждень та 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: + – $p < 0,01$; ++ – $p < 0,001$;

між показниками у хворих 1.1 А-1.2 А та 1.1 В-1.2 В підгруп на 8 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$;

між показниками у хворих 1.1 В-1.2 В та 1.1 С-1.2 С підгруп на 8 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$.

Тенезми з максимально вираженою позитивною динамікою визначено у пацієнтів 1.1 А та 1.2 А підгруп на фоні проведеного лікування ($p < 0,001$), тоді як найменшу клінічну ефективність при оцінці цієї клінічної ознаки діагностовано у пацієнтів 1.1 С та 1.2 С підгруп (на фоні прийому будесоніду та месалазину).

Таблиця 5.6

Динаміка клінічних ознак ураження кишечника в обстежених хворих з ВК у ході лікування при застосуванні будесоніду та месалазину

Показник	Обстежені, Абс.к-сть / %	
	1.1 С підгрупи (n=17)	1.2 С підгрупи (n=16)

	0 тиждень	8 тиждень	52 тиждень	0 тиждень	8 тиждень	52 тиждень
Діарея	17/100%	17/100%	6/35,3%++	16/100%	16/100%	6 /37,5%
Частота дефекації (за добу)						
- до 5 разів	3/17,6%	3/17,6%	12/66,7%	3/18,8%	3/18,8%	3/500,0%
- від 5 до 10 разів	12/70,6%	12/70,6%	2/33,3%	10/62,4 %	10/62,4 %	3/50,0%
- більше 10 разів	2/11,8%	2/11,8%	—	3/18,8%	3/18,8%	—
Домішки слизу в калі	17/100%	16/100%	8/47,1% +	16/100%	16/100%	3/18,8%
Домішки крові в калі	17/100%	15/88,2% *	4/23,5% ++	16/100,0 %	16/100%	6 /35,3% ++
Біль	17/100%	16/94,2%	8/47,1% +	16/100%	14/87,5%*	8/50,0% +
Тенезми	12/70,9%	12/70,9%	5/29,4% +	11/68,8%	11/68,8%	4/25,0%
Метеоризм	14/82,4%	13/76,5%	6/35,3% ++	14/87,5 %	15/93,8 % *	6 /35,3% ++

Примітка: між показниками у хворих 1.1 С та 1.2 С підгруп на 0 тиждень та 8 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: * – $p<0,05$;

між показниками у хворих 1.1 В та 1.2 В підгруп на 0 тиждень та 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: + – $p<0,01$; ++ – $p<0,001$.

Наприкінці другого місяця специфічної терапії найменш виражену позитивну динаміку кишкових проявів ВК діагностовано у пацієнтів 1.1 С та 1.2 С підгруп. Для пацієнтів 1.1 С та 1.2 С підгруп за 2 місяці лікування із використанням будесоніду та месалазину не визначено динаміку щодо кількості діареї, що перевищувала 10 разів на добу, хоча в кінці 52-го тижня лікування у жодного хворого з ПЗКП при ВК не

визначено таку частоту акту дефекації. У хворих 1.1 С та 1.2 С підгруп визначено більш повільне настання клінічної ремісії захворювання, аніж у пацієнтів, що лікувались за допомогою адалімумабу та тофацитинібу.

Отже, лікування хворих з ПЗКП за допомогою перорального інгібітору янус-кінази, а також адалімумабу – біологічного препарату імуносупресивної дії у формі рекомбінантного моноклонального антитіла, що специфічно зв'язується з ФНП- α , блокуючи його активність і зменшуючи запалення, є обґрунтованим і ефективним при ВК.

Ендоскопічну оцінку ефективності проведеного диференційованого лікування проведено на 52-й тиждень терапії у хворих з ВК – табл. 5.7, 5.8 та 5.9.

Таблиця 5.7

**Динаміка колоноскопичного дослідження в обстежених хворих з ВК
у ході лікування при застосуванні тофацитинібу**

Показник	Обстежені, Абс.к-сть / %			
	1.1 А підгрупи (n=17)		1.2 А підгрупи (n=16)	
	0 тиждень	52 тиждень	0 тиждень	52 тиждень
Просвіт кишки:				
- слиз	10/58,8 %	2/11,8 %	9/56,3 %	2/12,4 %
- кров	6/35,3 %	1/5,9 %	6/37,5 %	—
- гній	5/29,4 %	—	5/31,3 %	—
- фібрин	4/23,5 %	—	4/25,0 %	—
Стан слизової оболонки:				
гіперемована (обмежено)	1/5,9 %	7/41,2 %+ #	—	5/31,3 %+ #
гіперемована (дифузно)	16/94,1 %	3/17,6 %	15/93,8 %	2/12,4 %
- набряк	13/76,5 %	2/11,8 %	12/75,0 %	1/6,3 %
- бліда	4/23,5 %	1/5,9 %	3/18,8 %	—
Згладженість	4/23,5 %	2/11,8 %	4/25,0 %	1/6,3 %

складок				
Стертість судинного малюнку	15/88,2 %	5/29,4 %*	14/87,5 %	5/31,3 %**
Бугристість	3/17,6 %	1/5,9 %	3/18,8 %	1/6,3 %
Псевдополіпи	4/23,5 %	—	4/25,0 %	—
Дефекти у СО:				
- ерозії	15/88,2 %	6/35,3 %*	14/87,5 %	4/25,0 %**
- виразки	8/47,1 %	—	8/50,0 %	—
- афти	1/5,9 %	—	—	—
Геморагії	9/52,9 %	3/17,6 %	9/56,3 %	3/18,8 %
Кровоточивість СО				
- 1 ст.	5/29,4 %	12/70,6 %**##	5/31,3 %	13/81,2 %**+
- 2 ст.	10/58,8 %	5/29,4 %*##	9/56,3 %	3/18,8 %++
- 3 ст.	2/11,8 %	—	2/12,4 %	—
Стрикттури	—	—	1/6,3 %	—
Рубцева деформація	1/5,9 %	1/5,9 %	1/6,3 %	1/6,3 %
Ендоскопічна активність ВК:				
- 0 ст.	1/5,9 %	7/41,2 %#	1/6,3 %	9/56,2 %###
- 1 ст.	4/23,5 %	6/35,3 %*	3/18,8 %	4/25,0 %
- 2 ст.	9/52,9 %	4/23,5 %*	9/56,3 %	3/18,8 %
- 3 ст.	3/17,7 %	—	3/18,8 %	—

Примітка: між показниками у хворих 1.1 А та 1.2 А підгруп на 0 тиждень та 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$;

між показниками у хворих 1.1 А-1.2 А та 1.1 В-1.2 В підгруп на 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$;

між показниками у хворих 1.1 А-1.2 А та 1.1 С-1.2 С підгруп на 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$.

При аналізі даних повторного колоноскопичного дослідження на фоні проведеного специфічного лікування визначено позитивну динаміку у всіх підгрупах обстежених хворих з ВК. Проте слід відзначити більш виражену позитивну динаміку в підгрупах хворих, що приймали тофацитиніб та адалімумаб. Встановлено достовірне зменшення вираженості ураження СО ТК, зменшення кількості хворих, в яких в просвіті ТК визначали слиз або кров. У жодного хворого з ПЗКП при ВК при повторному ендоскопічному дослідженні не діагностовано гній та фібринозний накіп на ушкодженій ділянці СО ТК. Виразкові дефекти, афти також не визначались при контрольному ендоскопічному дослідженні у жодного хворого незалежно від режиму прийому специфічного лікування щодо зменшення вираженості запалення при ВК у обстежених нами хворих.

Таблиця 5.8

Динаміка колоноскопичного дослідження в обстежених хворих з ВК у ході лікування при застосуванні адалімумабу

Показник	Обстежені, Абс.к-сть / %			
	1.1 В підгрупи (n=17)		1.2 В підгрупи (n=16)	
	0 тиждень	52 тиждень	0 тиждень	52 тиждень
Просвіт кишки:				
- слиз	11/64,7 %	3/17,6 %	10/62,5 %	3/18,8 %
- кров	6/35,3 %	2/11,8 %	7/43,8 %	1/6,3 %
- гній	5/29,4 %	—	5/31,3 %	—
- фібрин	5/29,4 %	—	4/25,0 %	—
Стан слизової оболонки:				
гіперемована (обмежено)	1/5,9 %	6/35,3 %##	1/6,3 %	8/50,0 %
гіперемована (дифузно)	15/88,2 %	4/23,5 %**+	15/93,8 %	3/18,8 %
- набряк	12/70,6 %	4/23,5 %**	11/68,8 %	3/18,8 %
- бліда	4/23,5 %	1/5,9 %	3/18,8 %	1/6,3 %

Згладженість складок	3/17,6 %	2/11,8 %	4/25,0 %	2/12,4 %
Стертість судинного малюнку	15/88,2 %	4/23,5 %**	15/93,8 %	5/31,3 %**
Бугристість	4/23,5 %	1/5,9 %	3/18,8 %	1/6,3 %
Псевдополіпи	3/17,6 %	—	3/18,8 %	—
Дефекти у СО:				
- ерозії	15/88,2 %	5/29,4 %**	14/87,5 %	4/25,0 %**
- виразки	8/47,1 %	—	7/43,8 %	—
- афти	2/11,8 %	—	1/6,3 %	—
Геморагії	9/52,9 %	3/17,6 %	10/62,5 %	3/18,8 %
Кровоточивість СО				
- 1 ст.	4/23,6 %	11/64,7 %**##	4/25,0 %	11/68,8 %**#
- 2 ст.	10/58,8 %	6/35,3 %*##	9/56,4 %	5/31,3 %*
- 3 ст.	3/17,6 %	—	3/18,8 %	—
Стрикттури	—	—	1/6,3 %	—
Рубцева деформація	—	—	1/6,3 %	1/6,3 %
Ендоскопічна активність ВК:				
- 0 ст.	2/11,8 %	6/35,3 %#	1/6,2 %	9/56,2 %
- 1 ст.	4/23,5 %	6/35,3 %*#	3/18,8 %	3/18,8 %
- 2 ст.	8/47,0 %	5/29,4 %*	8/50,0 %	4/25,0 %*
- 3 ст.	3/17,7 %	—	4/25,0 %	—

Примітка: між показниками у хворих 1.1 В та 1.2 В підгруп на 0 тиждень та 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$;

між показниками у хворих 1.1 А-1.2 А та 1.1 В-1.2 В підгруп на 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$;

між показниками у хворих 1.1 В-1.2 В та 1.1 С-1.2 С підгруп на 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$.

У хворих з ПЗКП при ВК частіше при контрольній колоноскопії візуально діагностовано лише обмежені ділянки гіперемії із максимально вираженим терапевтичним ефектом у пацієнтів 1.1 А та 1.2 А підгруп, а також 1.1 В та 1.2 В підгруп відповідно. Ознаки контактної кровоточивості після проведеного лікування виявлено переважно у хворих з ПЗКП при ВК, що отримували будесонід та месалазин. При цьому у хворих 1.1 С та 1.2 С підгруп частіше визначено 2 ст. кровоточивості СО (у 52,8 % та 50,0 % хворих відповідно), тоді як у пацієнтів 1.1 А та 1.2 А підгруп частіше виявлено 1 ст. кровоточивості СО (у 70,6 % та у 80,2 % обстежених відповідно).

Таблиця 5.9

Динаміка колоноскопичного дослідження в обстежених хворих з ВК у ході лікування при застосуванні будесоніду та месалазину

Показник	Обстежені, Абс.к-сть / %			
	1.1 С підгрупи (n=17)		1.2 С підгрупи (n=16)	
	0 тиждень	52 тиждень	0 тиждень	52 тиждень
Просвіт кишки:				
- слиз	11/64,7 %	4/23,5 %*	10/62,5 %	5/31,3 %**
- кров	5/29,4 %	2/11,8 %	7/43,8 %	3/18,8 %
- гній	5/29,4 %	—	4/25,0 %	—
- фібрин	5/29,4 %	—	3/18,8 %	—
Стан слизової оболонки:				
гіперемована (обмежено)	2/11,8 %	9/52,9 %	2/12,4 %	8/50,0 %
гіперемована (дифузно)	15/88,2 %	5/29,4 %**	14/87,6 %	4/25,0 %**
- набряк	12/70,6 %	4/23,5 %**	11/68,8 %	3/18,8 %
- бліда	5/29,4 %	2/11,8 %	4/25,0 %	2/12,4 %
Згладженість	4/23,5 %	2/11,8 %	4/25,0 %	3/18,8 %

складок				
Стертість судинного малюнку	14/82,4 %	5/29,4 %**	15/93,8 %	5/31,3 %**
Бугристість	3/17,6 %	—	3/18,8 %	2/12,4 %
Псевдополіпи	3/17,6 %	1/5,9 %	2/12,4 %	—
Дефекти у СО:				
- ерозії	15/88,2 %	5/29,4 %**	13/81,3 %	5/31,3 %**
- виразки	9/52,9 %	—	8/50,0 %	—
- афти	3/17,6 %	—	2/12,4 %	—
Геморагії	9/52,9 %	4/23,5 %*	9/56,4 %	2/12,4 %
Кровоточивість СО				
- 1 ст.	4/23,6 %	8/47,2 %*	3/18,8 %	8/50,0 %
- 2 ст.	9/52,8 %	9/52,8 %	9/56,4 %	8/50,0 %
- 3 ст.	4/23,6 %	—	4/25,0 %	—
Стрикттури	—	—	1/6,3 %	—
Рубцева деформація	—	—	1/6,3 %	1/6,3 %
Ендоскопічна активність ВК:				
- 0 ст.	1/5,9 %	4/23,6 %	2/12,4 %	4/25,0 %
- 1 ст.	4/23,5 %	5/29,4 %	3/18,8 %	4/25,0 %
- 2 ст.	9/52,9 %	8/47,0 %*	7/43,8 %	8/50,0 %
- 3 ст.	3/17,7 %	—	4/25,0 %	—

Примітка: між показниками у хворих 1.1 С та 1.2 С підгруп на 0 тиждень та 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

Ендоскопічна активність ВК після курсу лікування у хворих на тлі прийому тофацитинібу та адаліумабу була мінімальною, тоді як у пацієнтів 1.1 С та 1.2 С підгруп частіше діагностовано 2 ст. активності.

Отже, хворі з ПЗКП при ВК вимагають тривалого прийому специфічного лікування, спрямованого на зменшення активності запалення у СО ТК. Отримані нами результати вказують на ефективність всіх призначених схем лікування, проте, враховуючи більш швидке настання клінічного ефекту, а також більш виражені ендоскопічні позитивні зміни при повторній колоноскопії, можна зробити висновок щодо доцільності призначення саме адалімумабу та тофацитинібу цим пацієнтам.

Проведено оцінку морфологічних змін на фоні призначеного диференційованого лікування у хворих з ПЗКП при ВК (табл. 5.10, 5.11 та 5.12).

Таблиця 5.10

Динаміка морфологічних змін СО ТК в обстежених хворих з ВК

у ході лікування при застосуванні тофацитинібу

Показник	Обстежені, Абс.к-сть / %			
	1.1 А підгрупи (n=17)		1.2 А підгрупи (n=16)	
	0 тиждень	52 тиждень	0 тиждень	52 тиждень
Порушення цілісності епітелію	9/52,9 %	4/23,5 %*#	9/56,3 %	3/18,8 %
Ерозії	6/35,3 %	1/5,9 %	5/31,3 %	1/6,3 %
Виразки	3/17,6 %	—	2/12,4 %	—
Крипт-абсцеси	7/41,2 %	1/5,9 %	6/37,5 %	2/12,5 %
- поодинокі	3/17,6 %	1/5,9 %	2/12,5 %	2/12,5 %
- множинні	4/23,5 %	—	4/25,0 %	—
Інфільтрація:				
- слабка	3/17,6 %	13/76,5 %+#	3/18,8 %	12/75,0 %#
- середня	10/58,8 %	4/23,5 %*#	9/56,3 %	4/25,0 %**#
- посилена	4/23,5 %	—	4/25,0 %	—
Набряк	15/88,2 %	3/17,6 %	14/87,5 %	3/18,8 %
Фіброз	5/29,4 %	1/5,9 %	5/31,3 %	2/12,5 %
Атрофія	10/58,8 %	2/11,8 %	9/56,3 %	2/12,5 %
Дисплазія	2/11,8 %	2/11,8 %	1/6,3 %	—

Порушення архітектоніки крипт	4/23,5 %	—	4/25,0 %	—
Збережена архітектоніка крипт	13/76,5 %	1/6,3 %	12/75,0 %	2/12,5 %

Примітка: між показниками у хворих 1.1 А та 1.2 А підгруп на 0 тиждень та 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$;

між показниками у хворих 1.1 А-1.2 А та 1.1 В-1.2 В підгруп на 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$;

між показниками у хворих 1.1 А-1.2 А та 1.1 С-1.2 С підгруп на 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: # – $p < 0,05$.

При повторному морфологічному дослідженні СО ТК після проведеного специфічного диференційованого лікування встановлено достовірне зменшення ступеня активності ураження кишечника. Це проявлялось відсутністю виразкових дефектів, а також зменшенням кількості ерозій в гістологічних препаратах. Визначались у всіх групах пацієнтів лише поодинокі крипт-абсцеси у мінімальній кількості, переважно в підгрупі пацієнтів на фоні прийому тофацитинібу та адаліумабу. Найбільша кількість крипт-абсцесів діагностована на фоні прийому будесоніду та месалазину у пацієнтів 1.1 С та 1.2 С підгруп (17,6 % та 25,0 % відповідно – $p < 0,05$).

Таблиця 5.11

**Динаміка морфологічних змін СО ТК в обстежених хворих з ВК
у ході лікування при застосуванні адаліумабу**

Показник	Обстежені, Абс.к-сть / %			
	1.1 В підгрупі (n=17)		1.2 В підгрупі (n=16)	
	0 тиждень	52 тиждень	0 тиждень	52 тиждень

Порушення цілісності епітелію	10/58,8 %	5/29,4 %**	9/56,3 %	4/25,0 %**
Ерозії	5/29,4 %	1/5,9 %	6/37,5 %	2/12,5 %
Виразки	3/17,6 %	—	3/18,8 %	—
Крипт-абсцеси	6/35,3 %	2/11,8 %	7/43,8 %	3/18,8 %
- поодинокі	2/11,8 %	2/11,8 %	2/12,5 %	3/18,8 %
- множинні	4/23,5 %	—	5/31,5 %	—
Інфільтрація:				
- слабка	3/17,6 %	14/82,4 %	3/18,8 %	11/68,8 %
- середня	9/52,9 %	3/17,6 %	8/50,0 %	5/31,3 %*
- посилена	5/29,4 %	—	5/31,2 %	—
Набряк	14/82,4 %	4/23,5 %*	13/81,3 %	3/18,8 %
Фіброз	5/29,4 %	2/11,8 %	5/31,3 %	3/18,8 %
Атрофія	9/52,9 %	2/11,8 %	7/43,8 %	2/12,5 %
Дисплазія	2/11,8 %	1/5,9 %	1/6,3 %	—
Порушення архітекτονіки крипт	5/29,4 %	—	5/31,3 %	—
Збережена архітектоніка крипт	12/70,6 %	2/11,8 %	11/68,8 %	2/12,5 %

Примітка: між показниками у хворих 1.1 В та 1.2 В підгруп на 0 тиждень та 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$;

між показниками у хворих 1.1 А-1.2 А та 1.1 В-1.2 В підгруп на 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$;

між показниками у хворих 1.1 В-1.2 В та 1.1 С-1.2 С підгруп на 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$.

При повторному морфологічному дослідженні діагностовано перерозподіл клітинних елементів у СО ТК. При цьому у хворих на тлі прийому тофацитинібу та адаліумабу визначалась переважно слабка та середня інфільтрація СО клітинними елементами. У хворих 1.1 С та 1.2 С підгруп достовірно частіше у порівнянні із підгрупами пацієнтів, що приймали тофацитиніб та адаліумаб, виявлена середня інфільтрація СО ТК клітинними елементами (переважно лімфоцитами, еозинофілами та нейтрофілами). В жодному випадку після курсу проведеного лікування не встановлено посилену інфільтрацію СО ТК клітинними елементами.

Визначалось значне зменшення набряку із більш вираженою позитивною динамікою переважно в підгрупах пацієнтів, що приймали тофацитиніб та адаліумаб для корекції ПЗКП, а також кишкової симптоматики при ВК.

Таблиця 5.12

**Динаміка морфологічних змін СО ТК в обстежених хворих з ВК
у ході лікування при застосуванні будесоніду та месалазину**

Показник	Обстежені, Абс.к-сть / %			
	1.1 В підгрупі (n=17)		1.2 В підгрупі (n=16)	
	0 тиждень	52 тиждень	0 тиждень	52 тиждень
Порушення цілісності епітелію	10/58,8 %	6/35,3 %*	9/56,3 %	5/31,3 %*
Ерозії	6/35,3 %	2/11,8 %	7/43,7 %	2/12,5 %
Виразки	3/17,6 %	—	3/18,8 %	—
Крипт-абсцеси	6/35,3 %	3/17,6 %	6/37,5 %	4/25,0 %*
- поодинокі	2/11,8 %	3/17,6 %	2/12,5 %	4/25,0 %
- множинні	4/23,5 %	—	4/25,0 %	—
Інфільтрація:				
- слабка	2/11,8 %	10/58,8 %	3/18,8 %	10/62,5 %
- середня	9/52,9 %	6/35,2 %*	7/43,7 %	6/37,5 %*
- посилена	6/35,3 %	—	6/37,5 %	—
Набряк	13/76,5 %	5/29,4 %**	14/87,5 %	5/31,3 %**

Фіброз	4/23,5 %	2/11,8 %	6/37,5 %	3/18,8 %
Атрофія	8/47,1 %	3/17,6 %	6/37,5 %	3/18,8 %
Дисплазія	2/11,8 %	1/5,9 %	1/6,3 %	—
Порушення архітектоніки крипт	4/23,5 %	—	4/25,0 %	—
Збережена архітектоніка крипт	13/76,5 %	3/17,6 %	12/75,0 %	3/18,8 %

Примітка: між показниками у хворих 1.1 С та 1.2 С підгруп на 0 тиждень та 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

Визначилось покращення цілісності епітелію, що свідчить про зменшення активності процесу та відновлення регенераторних спроможностей організму. Мінімальні атрофічні та диспластичні зміни при морфологічній оцінці визначено після курсу лікування переважно в 1.1 С та 1.2 С підгрупах хворих, що приймали будесонід та месалазин.

Для оцінки ефективності проведеного лікування нами оцінено також динаміку показника фекального кальпротектину, а також проведено повторну оцінку ступеня важкості ВК у обстежуваних нами пацієнтів.

Таблиця 5.13

Динаміка рівня ФКП в обстежених хворих з ВК у ході лікування

Підгрупи хворих	Рівень ФКП, мкг/л		
	Термін спостереження		
	0 тиждень	8 тиждень	52 тиждень
1.1 А підгрупа	882,54±4,61	537,17±3,15**#	197,08±4,22***#
1.2 А підгрупа	730,28±2,58	461,09±4,28**#	151,38±3,06***#
1.1 В підгрупа	874,09±4,77	682,70±4,19**++^	213,17±4,85***++^^
1.2 В підгрупа	751,07±4,85	547,04±3,91**++^^	160,03±3,07***^^
1.1 С підгрупа	861,55±3,44	732,22±4,61*	368,02±3,47**

1.2 С підгрупа	741,26±3,63	628,04±2,55*	322,47±4,14**
-----------------------	-------------	--------------	---------------

Примітка: між показниками у хворих за підгрупами на 0 тиждень та 8, 52 тижні дослідження різниця статистично достовірна: * – $p<0,01$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$;

між показниками у хворих 1.1 А-1.2 А та 1.1 В-1.2 В підгруп на 0 та 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: + – $p<0,05$; ++ – $p<0,01$;

між показниками у хворих 1.1 А-1.2 А та 1.1 С-1.2 С підгруп на 0 та 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: # – $p<0,01$;

між показниками у хворих 1.1 В-1.2 В та 1.1 С-1.2 С підгруп на 52 тиждень дослідження різниця статистично достовірна: ^ – $p<0,05$; ^^ – $p<0,01$.

У хворих з ВК та ПЗКП на фоні диференційованого лікування встановлено зменшення рівня ФКП, що представлено у табл. 5.13. У пацієнтів 1.1 А та 1.2 А підгруп вже на 8-й тиждень проведеного лікування визначено зменшення активності ФКП в 1,6 рази ($p<0,01$), тоді як у обстежених 1.1 В та 1.2 В підгруп відповідні зміни встановили лише зменшення рівня ФКП в 1,3 та 1,4 рази відповідно ($p<0,01$). У пацієнтів 1.1 С та 1.2 С підгруп діагностована найменш виражена позитивна динаміка показника ФКП, зокрема його зменшення лише в 1,2 раз ($p<0,05$).

Наприкінці 52-го тижня проведеного комплексного диференційованого лікування також максимально виражений терапевтичний ефект щодо зменшення активності рівня ФКП встановлено в підгрупах хворих, що отримували тофацитиніб, а саме – зменшення його в 4,5 та в 4,8 рази у пацієнтів 1.1 А та 1.2 А підгруп відповідно ($p<0,001$). Найменша динаміка в рівні ФКП встановлена в підгрупах пацієнтів, що для корекції ВК отримували будесонід та месалазин (зменшення рівня ФКП в 2,3 рази відповідно – $p<0,01$).

Після курсу проведеного специфічного лікування, спрямованого на зменшення запалення в кишечнику, і, відповідно, клінічних позакишкових проявів при ВК проведено повторну оцінку ступеня тяжкості захворювання, що наведено в табл. 5.14.

Аналіз динаміки тяжкості захворювання вказує на виражені позитивні зміни клінічного стану на фоні диференційованого лікування у хворих з ВК. Слід зазначити, що в жодного хворого після проведеного лікування із використанням тофацитинібу

та адаліумабу не виявлено важкий ступінь захворювання. При цьому встановлено достовірне збільшення пацієнтів із легким ступенем тяжкості ВК (до 75,0%-76,5 % обстежених 1.2 А та 1.1 А підгруп та до 68,7%-70,6 % у пацієнтів 1.2 В та 1.1 В підгруп відповідно – $p < 0,001$). Ці зміни супроводжувались зменшенням кількості хворих із середнім ступенем важкості ВК.

Після проведеного лікування важкий ступінь захворювання визначено лише в 5,9 % пацієнтів 1.1 С підгрупи, які для контролю і зменшення запалення отримували лікування із використанням будесоніду та месалазину. Проте в 1.1 С та 1.2 С підгрупах хворих також, як і в підгрупах пацієнтів, які проходили курс лікування із використанням тофацитинібу та адаліумабу, встановлено збільшення кількості пацієнтів із легким ступенем тяжкості на фоні зменшення кількості осіб із середнім ступенем важкості ВК.

Таблиця 5.14

Динаміка ступеня важкості ВК в обстежених хворих у ході лікування

Підгрупи	Етап лікування	Ступені важкості ВК, %		
		Легкий ст.	Середній ст.	Важкий ст.
1.1А підгрупа	до	5,9 %	35,3 %	58,8 %
	після	76,5 %**++	23,5 %*	–
1.2А підгрупа	до	12,5 %	37,5 %	50,0 %
	після	75,0 %**++	25,0 %*	–
1.1В підгрупа	до	11,8 %	29,4 %	58,8 %
	після	70,6 %**^	29,4 %	–
1.2В підгрупа	до	12,5 %	37,5 %	50,0 %
	після	68,7 %**^	31,3 %	–
1.1С підгрупа	до	5,9 %	29,4 %	64,7 %
	після	58,8 %**	35,3 %+	5,9 %
1.2С підгрупа	до	6,3 %	31,2 %	62,5 %
	після	56,2 %**	43,8 %++^	–

Примітка: між показниками у хворих за підгрупами до та після лікування різниця статистично достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$;

між показниками у хворих 1.1 А-1.2 А та 1.1 С-1.2 С підгруп після лікування різниця статистично достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$;

між показниками у хворих 1.1 В-1.2 В та 1.1 С-1.2 С підгруп після лікування різниця статистично достовірна: ^ – $p < 0,05$.

Отже, група хворих із ПЗКП при ВК становить пацієнтів, що вимагають особливого підходу щодо діагностики і вибору тактики лікування. Ступінь важкості ВК, що асоціює із ПЗКП, а саме – ураженням суглобів, а також формування ЗСН ПЗ, вимагає комплексних дій щодо корекції не лише ПЗКП, а також підбір лікування, що є патогенетично обумовленим та ефективним щодо різних механізмів, що лежать в основі прогресування цього захворювання. Як вказують результати наших досліджень, лікування із використанням тофацитинібу та адалімумабу є більш ефективним, ніж класична терапія на основі будесоніду та месалазину. Призначення хворим з ПЗКП при ВК тофацитинібу та адалімумабу сприяє не лише більш швидкому зменшенню клінічних ознак захворювання, а й зменшенню вираженості ураження СО ТК за даними ендоскопічного та морфологічного аналізів після курсу лікування.

Матеріали розділу висвітлені у таких публікаціях [227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234]:

1. Варваринець АВ, Чопей ІВ. Зміна лабораторних показників у хворих на неспецифічний виразковий коліт, які отримують біологічну терапію. Україна. Здоров'я нації. 2015; 1 (33): 92—96.

2. Varvarynets AV, Chubirko KI, Chohey IV, Hnepa YaY, Kurakh AV. Comparison of the effects of tofacitinib and adalimumab on transclonoscopic pH and calprotectin levels in patients with ulcerative colitis. Wiadomosci Lekarskie. 2020; LXXIII (3): 441—443.

3. Варваринець АВ, Чопей ІВ, Чубірко КІ. Вплив біологічної терапії у хворих з неспецифічним виразковим колітом при супутньому ураженні суглобів. Україна. Здоров'я нації. 2020; 3/1 (61): 152—156.

4. Varvarets AV, Chohey IV, Chubirko KI, Kurakh AV, Voronych VM, Skrypynets YP. Effect of prolonged treatment with biological therapy in patients with ulcerative colitis with concomitant joint damage. Wiad Lek. 2021;74(4):977-980. PMID: 34156015.

5. **Varvarets AV.** Effects of biological therapy on quality of life and psychoemotional status of patients with ulcerative colitis. Wiadomosci Lekarskie. 2021;74 (10): 2610-2613. PMID: 34923466.

6. Варваринець А.В. Ендоскопічна оцінка ефективності дії біологічно активної терапії при неспецифічного виразковому коліті./ Варваринець А.В., Гряділь Т.І. // Тези доповідей 70-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ (Інститут післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги) – Ужгород, 2016. – С. 47.

7. Варваринець А.В. Вивчення імунологічного статусу у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом: Матеріали 71-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ. Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги; 2017. Ужгород: РІК-У; 2017 с. 36.

8. Варваринець АВ, Чопей ІВ, Чубірко КІ. Вплив адаліумабу при супутньому суглобовому синдромі у хворих з неспецифічним виразковим коліто: Матеріали 75-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ. Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги; 2021. Ужгород: РІК-У; 2021 с. 59.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Запальні захворювання кишечника уражають до 0,5% населення світу [235]. Запальне захворювання кишечника, включно з підтипами хвороби Крона та виразковим коліто, є хронічним запальним захворюванням, яке найчастіше діагностується в осіб молодого працездатного віку [236, 237]. Частота та поширеність ЗЗК, що починається в дитячому віці, також зростає в усьому світі [236]. Нові епідеміологічні дослідження свідчать про те, що частота випадків виразкового коліту може швидко зростати [162].

Хоча причини зростання ЗЗК до кінця не з'ясовані, дані свідчать про те, що екологічні фактори, пов'язані з вестернізацією суспільства, наприклад, збільшення поширеності куріння, західний раціон харчування та поліпшення гігієни, могли суттєво вплинути на зміну імунної реакції слизової оболонки на мікробіом кишечника у генетично схильних осіб [23]. ЗЗК, ймовірно, спричиняється взаємодією багатьох факторів навколишнього середовища, що призводить зокрема й до порушення регуляції реакції слизової оболонки на симбіотичну мікрофлору кишечника у генетично схильних осіб [236]. Харчові звички відіграють важливу роль не лише у виникненні, а й у лікуванні ЗЗК, оскільки вони впливають на симбіоз мікробіома кишечника та організму-господаря, а також на запальні процеси [238].

Зі змінами в епідеміології ЗЗК у всьому світі та розбіжностями в доступі до сучасних методів лікування, зокрема й біологічними препаратами та новими низькомолекулярними терапіями, показники важкості ЗЗК також різняться залежно від регіону [56].

Запальне захворювання кишечника – це системне запальне захворювання, яке може уражати всі частини тіла, а це означає, що воно може мати ПЗКП. ПЗКП найчастіше виникають у суглобах, шкірі, гепатобіліарній системі та очах. До 6–47% пацієнтів із ЗЗК відзначають ПЗКП, зі значними варіаціями в різних дослідженнях. Близько чверть ПЗКП вперше виявляються до діагностування ЗЗК, а решта 75% діагностуються після встановлення діагнозу ЗЗК. Протягом 30 років після встановлення діагнозу ЗЗК приблизно половина пацієнтів відчувають щонайменше один ПЗКП, а до 25% пацієнтів відчувають множинні ПЗК [160, 239]. До

найпоширеніших ПЗКП при ЗЗК відносять ураження суглобів, шкіри та очей, але вони можуть проявлятися ураженням різних органів та призводити до значного зниження якості життя хворих [240, 241]. ПЗКП запальних захворювань кишечника зумовлюють зниження якості життя [242, 243, 244, 245].

У пацієнтів із ЗЗК часто спостерігаються значні зміни у складі та функції кишкової мікробіоти, які сприяють розвитку дисбактеріозу [22]. Типовою ознакою ЗЗК є дисбактеріоз кишкової мікробіоти, що призводить до дисбалансу між корисними та шкідливими бактеріальними таксонами та пошкодження кишкового мікробного бар'єру [196]. Етіологія ЗЗК частково пояснюється порушенням регуляції імунної відповіді на дисбактеріоз кишкового мікробіому [246], а також взаємодією між кишковим мікробіомом, порушенням імунної відповіді та генетичними факторами [247, 248, 249, 250].

Тому метою нашого дослідження є підвищити ефективність діагностики позакишкових проявів у хворих на виразковий коліт шляхом вивчення особливостей морфологічних змін слизової оболонки товстої кишки, дисбіотичних змін, порушень бар'єрної функції кишечника, компонентного складу тіла, зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у цих пацієнтів для розробки ефективних методів їх лікування.

Завдання дослідження

1. Вивчити особливості перебігу виразкового коліту залежно від наявності позакишкових проявів захворювання.
2. Оцінити ендоскопічні та морфологічні особливості ураження товстої кишки у хворих з позакишковими проявами при виразковому коліті.
3. Дослідити вираженість порушення бар'єрної функції кишечника та його зв'язок із особливостями позакишкових проявів при виразковому коліті.
4. Охарактеризувати зміни зовнішньосекреторної функції підшлункової залози та її зв'язок із компонентним складом тіла у хворих з позакишковими проявами при виразковому коліті.

5. Встановити особливості зміни рівня вітаміну D₃ у сироватці крові залежно від вираженості дисбіотичних змін при позакишкових проявах у хворих на виразковий коліт.
6. Оцінити ефективність патогенетично обґрунтованого методу лікування виразкового коліту з урахуванням особливостей позакишкових проявів у цих пацієнтів.

Об'єкт дослідження – позакишкові прояви при виразковому коліті.

Предмет дослідження – лабораторно-інструментальні та морфологічні зміни товстої кишки, лабораторні показники кальпротектину у калі, зонуліну та α 1-антитрипсину (α 1-АТ) в сироватці крові та в калі, фекальної еластази-1, дисбіозу товстої кишки у хворих на виразковий коліт.

Наукове дослідження виконано у три етапи. На I етапі визначено загально-клінічні особливості ВК у обстежуваних хворих, а також оцінено частоту ПЗКП у обстежуваних пацієнтів. На I етапі наукового дослідження хворих з ВК розподілили на дві групи залежно від наявності чи відсутності ПЗКП при ВК: в 1 групу (вони склали основну групу обстежених пацієнтів) віднесено 167 хворих на ВК, в яких захворювання, окрім ураження кишечника, також проявлялось позакишковими проявами. 2 групу склали 40 хворих на ВК (група порівняння), у котрих захворювання проявлялось тільки ураженням кишечника, без ПЗПК.

На II етапі наукового спостереження для досягнення поставленої мети та завдань – для детального аналізу клініко-патогенетичних особливостей ВК – відібрано хворих із найбільш частими ПЗКП при ВК та порівняно їх дані з даними пацієнтів 2 групи. При цьому хворих 1 групи поділено на підгрупи, а саме: в 1.1 підгрупу увійшли пацієнти з ВК та ураженням опорно-рухового апарату (периферичний артрит, сароїлеїт, анкілозуючий спондилоартрит) – n=51; в 1.2 підгрупу увійшли пацієнти з ВК та зниженням зовнішньосекреторної функції ПЗ (n=48).

На III етапі наукового дослідження для проведення специфічного лікування при ВК відібрано лише пацієнтів із ПЗКП 1.1 підгрупи, 1.2 підгрупи.

На I етапі наукового дослідження обстежених хворих на ВК розподілили на дві групи залежно від наявності чи відсутності ПЗКП при ВК: **в 1 групу** (вони склали основну групу обстежених пацієнтів) віднесено 167 хворих на ВК, в яких захворювання, крім ураження кишечника, також проявлялось позакишковими проявами. Серед обстежених чоловіків було 112 (67,1 %), жінок – 55 (32,9 %). Середній вік становив $52,8 \pm 7,6$ років; **2 групу** склали 40 хворих на ВК (група порівняння), у котрих захворювання проявлялось тільки ураженням кишечника. Серед них чоловіків було 16 (40,0 %), жінок 24 (60,0 %). Середній вік становив $44,3 \pm 6,1$ роки. У контрольну групу ввійшло 30 практично здорових осіб (чоловіків було 18 (60,0 %), жінок – 12 (40,0 %). Середній вік складав $50,7 \pm 5,5$ років.

Всі наукові дослідження здійснювалися за умови отримання письмової добровільної згоди учасників на проведення діагностичних і терапевтичних процедур і відповідали біоетичним стандартам, встановленим Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації (1964-2016 рр.), Конвенцією Ради Європи щодо прав людини та біомедицини (1997 р.), Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових дослідженнях (1986 р.), нормативами ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародним кодексом медичної етики (1983 р.) та чинним українським законодавством.

Критеріями включення пацієнтів до цього дослідження були: наявність ВК (діагноз верифікований відповідно до вимог чинних настанов після проведення колоноскопічного дослідження з подальшою морфологічною оцінкою отриманого біопсійного матеріалу із СО ТК) не менше ніж 6 місяців в анамнезі, які до проведення цього наукового дослідження не отримували специфічну біологічну терапію; наявність у пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком від 20 до 79 років підтвердженого (клінічно, лабораторно, інструментально (морфологічно)) ВК; позакишкові прояви у хворих із верифікованим діагнозом ВК.

Критеріями виключення хворих з дослідження були: наявність хвороби Крона; целиакція, непереносимість глютену; оперативні втручання на кишечнику, зокрема й ускладнення ВК, а також апендектомія терміном виконання до 6-ти місяців; долігосигма; рак товстої кишки; вагітність та лактація; хронічний панкреатит алкогольного, біліарного генезу; хворі з ЦД 1 типу та 2 типу у стадії декомпенсації; псоріаз (зокрема й ураження суглобів); хронічна серцево-судинна недостатність, ниркова недостатність у стадії декомпенсації; онкологічні захворювання; захворювання кровотворної системи (важкі форми анемії, лімфопроліферативні захворювання, тромбоцитопатії); гострі інфекційні захворювання (гострі кишкові інфекції, перенесений COVID-19 в анамнезі до 6-ти місяців); психіатричні захворювання, що не дозволяють адекватно оцінювати стан здоров'я та підписувати інформовану згоду на діагностику та лікування; туберкульоз легень (активна форма).

Діагноз ВК встановлювали на основі Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт)», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України № 90 від 11.02.2016 р. Тяжкість перебігу захворювання визначено за індексом Мейо (Mayo Scoring System).

Діагностування серонегативного спондилоартриту проводилося на основі діагностичних стандартів Американського коледжу ревматологів (ACR, 2018), Європейської антиревматичної ліги (EULAR, 2018), діагностичних критеріїв робочої групи CASPAR, а також з урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу наказу МОЗ України від 20.11.2015 № 762 та стандарту медичної допомоги аксіальний спондилоартрит наказу МОЗ України від 17.10.2025 №1582. Для вивчення рухової функції хребта здійснювалася функціональна оцінка мобільності хребтового стовпа та м'язової потужності спини і черевних м'язів (проба Шобера, розгинальні рухи хребта, тест «пальці-підлога», функціональні тести для визначення силової витривалості м'язів-розгиначів спини та черевної стінки), а також з використанням індексів Лекена та тесту Харріса згідно з рекомендаціями Американської академії хірургів-ортопедів (American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS, 2018),

Американського коледжу ревматологів (American College of Rheumatology (ACR), 2018), Європейської ліги проти ревматизму (European League Against Rheumatism (EULAR), 2018), Міжнародного товариства дослідження остеоартрозу (OA) (OARSI, 2019).

ЗСН ПЗ (ХП) встановлювали відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989 р.) та за уточненнями МКХ-10, а також згідно з наказом МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті» та Наказу МОЗ України від 04.07.2023 №1204 «Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги хронічний панкреатит».

Усім обстеженим пацієнтам здійснено загальноклінічні, лабораторні (показники загального аналізу крові, визначення рівнів кальпротектину у калі, показника зонуліну та $\alpha 1$ -АТ в сироватці крові та в калі, а також його кліренсу, оцінка рівня фекальної еластази-1 та ступеня дисбіозу товстої кишки), інструментальні методи обстеження (колоноскопія із морфологічною оцінкою СО ТК, УЗД ОЧП), оцінка компонентного складу тіла), статистичні методи дослідження.

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що в 80,7 % ($p < 0,001$) із ВК виявлено ПКЗП захворювання. У 38,3 % ($p < 0,01$) обстежених із ВК встановлено ураження ШКТ як позакишкова ознака захворювання, а саме – у 28,7 % хворих діагностовано ЗСН ПЗ, в 4,8 % обстежених – ЖКХ, а в 3,6 % випадків – МАЖХП. При цьому ураження органів травлення, позакишкову ознаку ВК частіше встановлено при важкому та середнього ступеня важкості перебігу захворювання.

Артрит є найчастішим ПЗКП проявом при ЗЗК, що вражає осьові суглоби, периферичні суглоби або і ті, й інші. Спондилоартрит однаково вражає представників обох статей, з більшою поширеністю при ХК, ніж при ВК, і може виникати до первинного діагностування ЗЗК, одночасно з ним або після нього [251]. Отримані нами результати також вказують на те, що ВК частіше поєднується із ураженням суглобів, особливо в осіб чоловічої статі. Ураження суглобів діагностовано у 30,5 % хворих із ВК, що в 19,8% випадків проявлялось периферичним артритом, а в 4,8%-6,0 % хворих – сакроїлеїтом та анкілозуючим спондилоартритом.

Ураження шкіри та очей встановлено у 13,2 % та у 12,6 % хворих з ВК, тоді як ураження інших органів, зокрема периферична нейропатія, кардіоміопатія та хронічний гломерулонефрит, виявлено лише в 5,4% пацієнтів ($p<0,001$).

Результати аналізу отриманих даних указують, що ВК частіше діагностовано серед жінок (у 60,0 % обстежених – $p<0,01$), тоді як у хворих І групи із ВК та ПЗКП захворювання достовірно частіше виявлено серед чоловіків – у 67,1% обстежених ($p<0,01$). При цьому ВК у поєднанні з його ПЗКП достовірно частіше встановлено в осіб віком 50-59 років (у 32,3 % обстежених – $p<0,01$), тоді як у хворих з ВК без ПЗКП – серед обстежених віком від 30 до 39 років (у 37,5 % пацієнтів – $p<0,01$).

Отримані результати свідчать, що у хворих із ВК та ПЗКП достовірно частіше визначено середній та важкий ступінь важкості захворювання (у 55,1 % та у 32,9 % обстежених відповідно – $p<0,01$), тоді як у хворих із ВК без ПЗКП захворювання протікає переважно з легким ступенем тяжкості (у 67,5 % обстежених – $p<0,001$).

Аналіз тривалості захворювання вказує на більш тривалий анамнез хвороби у пацієнтів 2 групи (від 6-ти до 10-ти років у 40,0 % обстежених – $p<0,05$), що пов'язано із більш легким перебігом захворювання, тоді як у пацієнтів 1 групи достовірно частіше виявлено тривалість захворювання від 1-го до 5-ти років (у 57,0 % пацієнтів відповідно – $p<0,01$).

Клінічно ураження кишечника в обстежуваних нами пацієнтів із ВК проявлялось проносом, при чому у хворих 2 групи частота акту дефекації збільшилась до 5 разів (у 62,5 % пацієнтів – $p<0,01$), тоді як у хворих із ПВХЗК при ВК частота акту дефекацій збільшилась від 5 до 10 разів на добу (у 62,3 % хворих – $p<0,01$). Зміна частоти акту дефекації супроводжувалось появою крові та слизу у фекаліях у переважної більшості хворих обох досліджуваних груп пацієнтів. Біль, що виявлений у всіх хворих із ВК, незалежно від наявності чи відсутності ПЗКП захворювання, визначався переважно у здухвинних ділянках у пацієнтів 1 групи, тоді як у хворих 1 групи із ПЗКП при ВК більш достовірно частіше виявлено навколо пупка та уздовж товстої кишки (у 27,5 % – $p<0,01$ та у 52,1 % обстежених). У хворих 1 групи біль мав постійний спастичний характер, тоді як у пацієнтів 2 групи частіше встановлено біль ниючого, періодичного характеру.

Ендоскопічне дослідження вказує на наявність слизу та крові у просвіті товстої кишки, що частіше встановлено саме у хворих 1 групи (у 58,7 % та у 36,5 % випадків відповідно – $p<0,01$). При візуальній оцінці просвіту товстої кишки наявність бірину та гною також достовірно частіше встановлено в групі пацієнтів із ВК та ПЗКП захворювання (у 24,6 % та у 29,3 % випадків відповідно – $p<0,01$). Слизова оболонка товстої кишки характеризувалась обмеженою гіперемією у 80,0 % хворих 2 групи, тоді як у пацієнтів 1 групи в 96,4 % випадків встановлено дифузну гіперемію слизової оболонки товстої кишки – $p<0,01$). Стертість судинного малюнку, згладженість складок, наявність псевдополіпів при колоноскопичному дослідженні також достовірно частіше встановлено в групі хворих із ВК та ПЗКП захворювання (1 група). Більш ніж у 80,0 % хворих з ВК незалежно від наявності чи відсутності ПЗКП захворювання при ендоскопічному дослідженні виявлено ерозії СО товстої кишки, тоді як виразкові дефекти у СО на 29,8 % частіше встановлено при наявності ПЗКП при ВК (у хворих 1 групи) – $p<0,001$. Ендоскопічна активність у хворих 2 групи достовірно частіше відповідала 1 ступеню (у 65,9 % пацієнтів – $p<0,01$), тоді як у хворих 1 групи достовірно частіше встановлено 2 ступінь ендоскопічної активності – у 46,7 % пацієнтів ($p<0,01$).

Морфологічний аналіз отриманих біопсійних матеріалів із СО товстої кишки підтвердив діагноз ВК у всіх обстежуваних нами пацієнтів обох груп. При цьому морфологічні зміни характеризувались наявністю порушення цілісності епітелію, наявністю ерозії та виразкових дефектів у досліджуваному матеріалі, що визначалось на фоні набряку, фібротичних змін та атрофії. Крипт-абсцеси достовірно частіше діагностовано при морфологічному аналізі у пацієнтів 1 групи – на 13,9 % випадків ($p<0,01$). Інфільтрація клітинними елементами достовірно частіше відповідала слабкому ступеню у хворих 2 групи, тоді як у пацієнтів 1 групи достовірно частіше встановлена посилена інфільтрація клітинними елементами (у 25,7 % пацієнтів – $p<0,01$). Особливістю клітинної інфільтрації була наявність нейтрофілів, фібробластів, макрофагів та плазмочитів, особливо у досліджуваному біоматеріалі у пацієнтів 1 групи.

Встановлено пряму залежність між порушенням цілісності СО, наявністю ерозивно-виразкових дефектів у СО товстої кишки та ступенем тяжкості ВК у обстежуваних нами пацієнтів. При цьому середній та важкий ступені тяжкості ВК корелюють із наявністю ерозій і виразок у СО товстої кишці, особливо у пацієнтів із ВК та ПЗКП захворювання ($r = 0,80$; $p < 0,01$ та $r = 0,74$; $p < 0,05$ для середнього ступеня тяжкості та $r = 0,90$; $p < 0,01$ та $r = 0,82$; $p < 0,01$ для важкого ступеня відповідно). Ступінь важкості захворювання також залежить від вираженості клітинної інфільтрації СО переважно лімфоцитами, еозинофілами, нейтрофілами та фібробластами в обстежених пацієнтів із ВК та його позакишковими проявами. Аналіз отриманих даних також підтверджує кореляцію між вираженістю клінічних ознак ВК та активністю ендоскопічних змін у товстій кишці, а також протяжністю ураження кишечника в цих пацієнтів. При цьому тотальне та субтотальне ураження товстої кишки корелює із середнім та важким ступенями тяжкості захворювання, особливо при наявності ПЗКП при ВК.

Аналіз отриманих даних також свідчить про зв'язок між ступенем тяжкості захворювання та характером ПЗКП при ВК, а саме переважно сильний кореляційний зв'язок встановлено між ураженням органів ШКТ та ураженням суглобів і важким ступенем тяжкості у хворих 1 групи ($r = 0,96$; $p < 0,01$ та $r = 0,92$; $p < 0,01$ відповідно).

Обговорюється кілька шляхів, якими мікробіота може сприяти формуванню ПЗКП при ВК. Через негерметичність кишкового бар'єру компоненти мікробіоти, а саме — ліпополісахариди, бактеріальні антигени та метаболіти, можуть переміщуватися з кишечника в позакишковий простір і викликати системну запальну відповідь [252, 253]. Дисбактеріоз сприяє активації популяцій імунних клітин кишечника, які мігрують в інші органи. Накопичені дані вказують на збільшення кількості клостридій у пацієнтів із ЗЗК та артритом. У пацієнтів зі спондилоартритом визнається зниження мікробного різноманіття у фекаліях (збільшення числа *Ruminococcus gnavus* та роду *Dialister*), проте ці пацієнти не страждали на ЗЗК [254, 255, 256].

Аналіз отриманих нами даних в обстежуваних хворих з ВК вказує на зміни в якісному та кількісному складі мікрофлори товстої кишки незалежно від наявності чи

відсутності ПЗКП захворювання. В обстежених хворих обох груп з ВК діагностовано достовірне зменшення кількості *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* та *E.coli* з нормальними ферментативними властивостями, що супроводжувалось збільшенням кількості патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, що набула агресивних властивостей. Встановлено достовірне збільшення кількості гемолітичної форми *E.coli*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Clostridium*, *Proteus* та *Candida* із максимально вираженим відхиленням від норми у пацієнтів із ПЗКП, а саме – ХП як одна з ознак позакишкової форми ВК.

Аналіз вираженості дисбіозу товстої кишки вказує на переважання ІІІ ст. дисбіозу у хворих 1.1 підгрупи (пацієнти із ВК та ЗСН ПЗ, як ознака ПЗКП захворювання), а саме – у 52,9 % пацієнтів ($p < 0,05$), тоді як у хворих із ураженням суглобів при ВК встановлено частіше ІІ ст. дисбіозу товстої кишки (у 52,1 % пацієнтів – $p < 0,05$).

Одним із високочутливих біомаркерів, схвалених і рекомендованих Європейською організацією з вивчення хвороби Крона та коліту (ЕССО), є загальноновживаний фекальний кальпротектин. При ЗЗК запалення призводить до гострофазової реакції, що характеризується підвищеною концентрацією білків, що беруть участь у коагуляції та фібринолізі, таких речовин, як фібриноген і плазміноген, компоненти системи комплементу; інгібітори протеїназ, зокрема $\alpha 1$ -антитрипсин, $\alpha 1$ -антихімотрипсин; транспортні білки, такі як гаптоглобін і церулоплазмін; і ряд інших білків, таких як С-реактивний протеїн та феритин [257].

Отримані нами результати вказують на максимальне збільшення рівня фекального кальпротектину (ФКП) у пацієнтів із ПЗКП при ВК, а саме – у хворих 1.1 підгрупи із ХП (встановлено його збільшення до $876,22 \pm 2,15$ мкг/л, що на $144,03 \pm 1,70$ мкг/л ($p < 0,01$) більше, ніж у пацієнтів із ураженням суглобів при ВК і на $321,55 \pm 2,00$ мкг/л ($p < 0,001$) більше, ніж у хворих із ВК без ПЗКП захворювання). Також встановлено достовірне збільшення рівня $\alpha 1$ -антитрипсину як у сироватці крові, так і в калі, а також встановлено достовірне збільшення його кліренса із максимально вираженими змінами у пацієнтів 1.1 підгрупи. Отже, отримані нами

результати вказують на активність процесу, а також свідчать про порушення проникності кишечника у цих пацієнтів.

Одним з важливих етапів у розумінні ролі проникності кишечника стало відкриття зонуліну [258, 259, 260]. Зонулін регулює проникність кишечника шляхом модуляції внутрішньоклітинних щільних з'єднань. Зонулін як аналог токсину *Vibrio cholerae* - zonula occludens (білок 47 кДа) підвищує кишкову проникність у тонкому кишечнику та бере участь у розвитку вродженого кишкового імунітету. Циркулюючий зонулін розглядається як потенційний біомаркер кишкової проникності [261, 262]. Зниження бар'єрної функції кишечника може бути обумовлене вторинною активацією зонуліну [263, 264].

Проводяться різноспрямовані дослідження щодо вивчення зв'язку між зонуліном та кишечним мікробіоценозом, системним запаленням та порушенням бар'єрної функції кишечника. Дослідження Zak-Golab A. et al. (2013) вказує на зв'язок між рівнем зонуліну та зміною мікробіоценозу кишечника, а також системним мікроклітинним запаленням у хворих із цукровим діабетом [261]. В умовах запалення, дисбактеріоз кишечника може «впливати» на епітеліальні клітини, виробляти підвищену кількість зонуліну в просвіт кишечника та в кровообіг і згодом призвести до порушення бар'єрної функції кишечника, після чого зовнішні антигени потрапляють у кровотік і викликають надлишкову імунну відповідь, яка, своєю чергою, призводить до подальшої негерметичності [265].

Результати досліджень Caviglia GP et al. (2019) вказують, що рівень сироваткового зонуліну є високочутливим для оцінки кишкової проникності у пацієнтів із ЗЗК [266]. Дослідження, в якому обстежено 40 пацієнтів із ЗЗК на предмет фекального та сироваткового зонуліну, показало, що ці показники підвищені у пацієнтів з активною формою хвороби Крона, що вказує на те, що зонулін вважається одним з чутливих маркерів, що вказує на підвищену проникність [224, 257].

Аналіз отриманих нами результатів вказує на збільшення рівня зонуліну у сироватці крові, а також у калі у хворих із ВК. Максимально виражені відхилення від норми встановлено у хворих із ЗСН ПЗ при ВК, а саме – встановлено його збільшення до $186,17 \pm 0,78$ нг/мл у сироватці крові, що на $53,03 \pm 0,39$ нг/мл ($p < 0,01$) більше, ніж у

пацієнтів 1.2 підгрупи (пацієнти із ВК та ураженням суглобів), та на $96,99 \pm 0,32$ нг/мл ($p < 0,01$) більше, ніж у хворих із ВК без ПЗКП захворювання. Максимальний показник зонуліну у калі також виявлено у пацієнтів 1.1 підгрупи (його збільшення до $213,77 \pm 1,15$ нг/мл при нормі $16,23 \pm 0,44$ нг/мл у контрольної групи – $p < 0,0001$).

Отже, проведені нами дослідження вказують на порушення бар'єрної функції кишечника, що більш виражено у пацієнтів з ПЗКП і залежить від вираженості дисбіозу товстої кишки. При цьому, рівень зонуліну у калі корелює із II ст. дисбіозу товстої кишки у пацієнтів 1.2 підгрупи ($r = 0,82$; $p < 0,01$), а також із дисбіозом III та IV ступенів – у пацієнтів 1.1 підгрупи ($r = 0,96$; $p < 0,01$ та $r = 0,78$; $p < 0,01$ відповідно). Рівень $\alpha 1$ -антитрипсину також залежить від вираженості дисбіозу товстої кишки, а саме – між дисбіозом III ступеня та показником $\alpha 1$ -антитрипсину у калі встановлена сильна залежність у пацієнтів із ПЗКП обох підгруп ($r = 0,84$; $p < 0,01$ у пацієнтів 1.1 підгрупи та $r = 0,72$; $p < 0,05$ у хворих 1.2 підгрупи).

Оцінка отриманих результатів вказує на дефіцит м'язової маси в організмі у хворих із ПЗКП при ВК на фоні дефіциту жирової маси тіла. У хворих 1.2 підгрупи чоловічої статі встановлено зменшення м'язової маси тіла до $26,18 \pm 0,31$ % при нормі $38,64 \pm 0,42$ % у чоловіків контрольної групи ($p < 0,01$) та до $22,35 \pm 0,22$ % у жінок 1.2 підгрупи при нормі $22,35 \pm 0,22$ % у жінок контрольної групи ($p < 0,01$). При цьому зниження м'язової маси в організмі у хворих із ВК та ПЗКП захворювання негативно корелює зі зниженням маси тіла та вираженим дефіцитом маси тіла, особливо у пацієнтів 1.1 підгрупи ($r = -0,82$; $p < 0,01$ та $r = -0,76$; $p < 0,01$ відповідно). У хворих 1.1 підгрупи із ВК та ЗСН ПЗ показник ІМТ залежить від вираженості порушення зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. У хворих 1.1 підгрупи показник ІМТ, що відповідає вираженому дефіциту маси тіла та зниженій вазі тіла, корелює із показником ФЕ-1 ($r = 0,96$; $p < 0,01$ та $r = 0,92$; $p < 0,01$ відповідно).

Аналіз показників компонентного складу тіла вказує на дефіцит кісткової маси, що більш виражено у хворих із ВК та ЗСН ПЗ. Серед хворих 1.1 підгрупи встановлено зниження кісткової маси тіла в осіб чоловічої статі до $7,33 \pm 0,23$ % при нормі $12,85 \pm 0,26$ % у чоловіків контрольної групи та зниження цього показника до

6,89±0,22 % у жінок цієї підгрупи при нормі 11,15±0,24 % в осіб контрольної групи відповідної статі ($p<0,01$).

Встановлено залежність між зниженням рівня вітаміну D₃ у сироватці крові та зменшенням кісткової маси в організмі у хворих з ВК. При цьому у пацієнтів 1.1 підгрупи кореляція між зазначеними показниками становила $r=0,78$; $p<0,01$ та $r=0,76$; $p<0,01$ – у хворих 1.2 підгрупи. Водночас зменшення кількості жирової тканини в організмі у хворих з ВК негативно корелює зі зниженим показником вітаміну D₃ у сироватці крові у хворих як із ураженням суглобів ($r=-0,88$; $p<0,01$ у пацієнтів 1.1 підгрупи), так і у хворих з ЗСН ПЗ при ВК ($r=-0,92$; $p<0,01$ у пацієнтів 1.2 підгрупи відповідно).

Отже, у формуванні ПЗКП у хворих із ВК беруть участь різні патогенетичні механізми. З одного боку, запалення СО товстої кишки у поєднанні із дисбіотичними змінами, а також порушення бар'єрної функції кишечника сприяє зниженню нутрієнтів в організмі у цих пацієнтів. З іншого боку, зниження ЗСН підшлункової залози, що характеризує хворих із ВК (не лише у випадку хворих із ХП, а також і в осіб із іншими ПЗКП захворювання), є передумовою до виникнення чи прогресування ознак мальабсорбції чи мальдигестії у цих пацієнтів. Виникає дефіцит маси тіла, а також зменшення вітамінного забезпечення організму, що в подальшому є передумовою формування остеопорозу. При цьому зниження м'язової маси тіла та кісткової маси в організмі прямо залежать від ЗСН підшлункової залози у хворих з ВК незалежно від форми ПЗКП захворювання. Ці зміни прогресують залежно від ступеня тяжкості ВК і максимально виражені у пацієнтів із важким ступенем перебігу захворювання.

На III етапі наукового спостереження для проведення специфічного лікування при ВК відібрано лише пацієнтів із ПЗКП, у яких в анамнезі відсутній прийом біологічної терапії для лікування ВК. Лікування хворих з ПЗКП при ВК здійснено відповідно до вимог уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт)», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України № 90 від 11.02.2016 р. Всім пацієнтам

призначено замісну ферментну терапію із використанням індивідуально підібраних доз поліферментного препарату, залежно від вираженості ЗСН ПЗ, а саме мінітаблетки, що містять панкреатин, який має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД Євр.Фарм., мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД Євр.Фарм., мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД Євр.Фарм. Хворим 1.2 підгрупи призначено пожиттєвий прийом замісної поліферментної терапії. Базисна терапія на III етапі наукового дослідження також включала прийом препарату вітаміну D₃ (холікальциферол), в якому 1 капсула містить вітаміну D₃ — 4000 МО. Вітамін D₃ хворим призначено на 2 місяці. Пацієнти 1.1 А підгрупи (n=17) та 1.2 А підгрупи (n=16) отримували тофацитиніб по 10 мг на добу внутрішньо протягом 52 тижнів під систематичним контролем загального аналізу крові та лейкоцитарної формули (один раз на тиждень); пацієнти 1.1 В підгрупи (n=17) та 1.2 В підгрупи (n=16) отримували адаліумаб (рекомбінантний імуноглобулін (IgG₁) людини, моноклональне антитіло, що містить тільки пептидні послідовності людини) за такою схемою: по 160 мг на тижні 0 (дозу вводили у вигляді 4-х ін'єкцій в один день) та 80 мг через 2 тижні (тиждень 2); після індукційної терапії доза адаліумабу становила 40 мг 1 раз на тиждень у вигляді підшкірної ін'єкції протягом 8 тижнів, далі переходили на введення дози препарату по 40 мг один раз на 2 тижні. Лікування адаліумабом хворі отримували протягом 52 тижнів. Пацієнти 1.1 С підгрупи (n=17) та 1.2 С підгрупи (n=16) як базисне лікування ВК отримували будесонід по 9 мг на добу у поєднанні з месалазином по 4,0 г на добу також протягом 52 тижнів.

Динаміка показників загального аналізу крові та рівня CRP на фоні проведеного комплексного лікування вказує на тенденцію до зменшення вираженості ознак запалення вже на 8-й тиждень спостереження в підгрупах хворих з ВК та ПЗКП, яким проведено терапію з використанням тофацитинібу та адаліумабу. Виявлено зменшення кількості лейкоцитів та показників лейкоцитарної формули вже на початковому етапі призначеного лікування. Також привертає увагу той факт, що в пацієнтів, які отримували лікування з використанням тофацитинібу, показники загального аналізу крові на 52 тижні спостереження не відрізнялись від таких даних у хворих, що отримували терапію із використанням адаліумабу. Визначено

достовірне збільшення кількості еритроцитів і тромбоцитів та показника гемоглобіну в 1.1 А та 1.2 А підгрупах пацієнтів.

Отримані результати свідчать про зменшення вираженості клінічних симптомів у обстежуваних пацієнтів із ПЗКП при ВК на фоні призначеного лікування. Вже на 8 тиждень призначеного комплексного лікування виявлено зменшення частоти акту дефекації, особливо у пацієнтів, що приймали тофацитиніб. Встановлено також зменшення кількості домішок крові та слизу у калових масах наприкінці 8-го тижня проведеного лікування в підгрупах пацієнтів, що отримували тофацитиніб та адаліумаб.

Об'єктивним критерієм для оцінки ефективності проведеного лікування є повторна колоноскопія після проведеного лікування. При оцінці даних ендоскопічного дослідження встановлено зменшення ознак запалення СО товстої кишки із максимально вираженим терапевтичним ефектом у підгрупі пацієнтів, що отримували лікування із використанням тофацитинібу та адаліумабу. Встановлено зменшення ознак ерозивно-виразкових уражень, а також контактної кровоточивості після 52-тижневого прийому специфічного лікування у хворих із ВК. При цьому ендоскопічна активність ВК в підгрупах пацієнтів, що отримували тофацитиніб, при повторній колоноскопії відповідала переважно 0 ст. та 1 ст. (у 41,2 % 1.1 А підгруп ($p < 0,05$) та у 56,2 % пацієнтів 1.1 В підгрупи ($p < 0,01$) ендоскопічна активність відповідала 0 ст. Серед хворих, що отримували лікування із використанням будесоніду, при повторному ендоскопічному дослідженні 0 ст. ендоскопічної активності встановлено лише в 23,6 % хворих 1.1 С підгрупи та у 25,0 % хворих 1.2 С підгрупи відповідно.

Дослідження повторних результатів аналізу біопсійного матеріалу також вказує на зменшення ознак запалення при морфологічному аналізі, що характеризувалось зменшення кількості ерозивно-виразкових змін, числа крипт-абсцесів у пацієнтів із ВК та ПЗКП захворювання на фоні призначених схем лікування. Ці зміни відбувались на фоні зменшення інфільтрації СО товстої кишки клітинними елементами із максимально вираженим позитивним ефектом в підгрупах пацієнтів, що отримували лікування із використанням тофацитинібу та адаліумабу. Після проведеного

комплексного диференційованого лікування у пацієнтів 1.1 А підгруп та 1.2 А підгруп у 76,5 % та 75,0 % випадків виявлена слабка інфільтрація клітинними елементами ($p < 0,05$), а також у 82,4 % і 68,8 % у пацієнтів 1.1 В підгрупи та 1.2 В підгрупи встановлено слабкий ступінь інфільтрації клітинами запалення.

Оцінка ступеня важкості після проведеного лікування свідчить про переважно легкий ступінь у хворих з ВК та ПЗКП, що отримували лікування із використанням тофацитинібу та адаліумабу. Серед цих хворих після проведеного лікування не визначено осіб із важким ступенем тяжкості ВК, тоді як в 1.1 С підгрупі хворих, що отримували лікування із використанням будесоніду, в 5,9 % пацієнтів виявлено важкий ступінь тяжкості ВК.

Отже, ступінь важкості ВК, що асоціює із ПЗКП (ураженням суглобів, ураження інших органів травлення, шкіри, тощо), вимагає комплексного підходу до діагностики та лікування. Отримані нами результати проведеного лікування свідчать про ефективність використання саме тофацитинібу та адаліумабу, що сприяє не лише більш швидкому зменшенню клінічних ознак ВК, а й зменшенню вираженості ураження СО товстої кишки за даними колоноскопії та повторного морфологічного дослідження після проведеного лікування. Проте також слід звернути увагу при проведенні діагностичного алгоритму на функціональний стан підшлункової залози у хворих із ВК. Отримані нами результати вказують на ЗСН, що асоціює із синдромом мальабсорбції та мальдигестії і в поєднанні із дисбіозом та порушенням бар'єрної функції кишечника сприяє остеопорозу, дефіциту вітаміну D₃ у пацієнтів із ВК. Лікування хворих із ВК має включати корекцію функціональної спроможності підшлункової залози (індивідуально підібрана поліферментна терапія) у поєднанні з корекцією вітаміну D₃ у сироватці крові для зменшення вираженості таких ПЗКП при ВК, як ЗСН ПЗ та ураження суглобів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні наведені теоретичні узагальнення й нове вирішення наукового завдання, пов'язаного з особливостями діагностики та лікування позакишкових проявів у хворих з виразковим колітом.

1. У 80,7 % хворих з виразковим колітом визначаються позакишкові прояви захворювання ($p < 0,001$). При цьому в 38,3 % випадків це проявляється ураженням органів травлення ($p < 0,01$), в 30,5 % обстежених – опорно-рухового апарату ($p < 0,01$) та в 13,2 % хворих – ураженням шкіри, особливо у пацієнтів із середнім ступенем тяжкості та тяжким перебігом захворювання (у 55,1 % – $p < 0,01$ та 32,9 % обстежених відповідно).

2. У хворих із позакишковими проявами при виразковому коліті до 31,1 % випадків встановлено тотальне ураження товстої кишки, що в 46,7 % хворих відповідає 2 ступеню ендоскопічної активності ($p < 0,01$). Порушення цілісності слизової оболонки товстої кишки за даними морфологічного дослідження корелює зі ступенем тяжкості захворювання ($r = 0,80$; $p < 0,01$ для важкого ступеня тяжкості), а тяжкість перебігу виразкового коліту також залежить від інфільтрації слизової оболонки товстої кишки клітинними елементами (інфільтрація нейтрофілами ($r = 0,80$; $p < 0,01$) та фібробластами ($r = 0,84$; $p < 0,01$) при важкому ступені тяжкості захворювання).

3. Порушення бар'єрної функції кишечника у хворих з виразковим колітом проявляється збільшенням активності зонуліну у калі із максимальними змінами у пацієнтів з ВК та ураженням суглобів (збільшення його рівня до $213,77 \pm 1,15$ нг/мл при нормі $16,23 \pm 0,44$ нг/мл у контрольної групи – $p < 0,0001$). Встановлена пряма залежність між збільшенням рівня зонуліну у калі та ступенем тяжкості виразкового коліту, а саме – $r = 0,86$; $p < 0,01$ у хворих із важким перебігом захворювання при ураженні опорно-рухового апарату та $r = 0,88$; $p < 0,01$ у пацієнтів хронічним панкреатитом при середньо-важкому перебігу виразкового коліту.

4. У хворих з виразковим колітом визначається зниження зовнішньосекреторної функції підшлункової залози за показником фекальної еластази-1 із мінімальним відхиленням від норми у пацієнтів без позакишкових проявів захворювання (зменшення його рівня до $173,22 \pm 6,33$ мкг/г при нормі в обстежених контрольної

групи $325,93 \pm 9,81$ мкг/г – $p < 0,01$) та максимальним відхиленням від норми в обстежених із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози (зменшення його показника до $62,04 \pm 2,55$ мкг/г – $p < 0,0001$). Встановлено прямий зв'язок між показником фекальної еластази-1 та вираженим дефіцитом маси тіла ($r = 0,88$; $p < 0,01$), а також між зменшенням м'язової маси в організмі ($r = 0,86$; $p < 0,01$), переважно у пацієнтів із хронічним панкреатитом при виразковому коліті.

5. У хворих при виразковому коліті встановлено дефіцит вітаміну D₃ у сироватці крові з максимально вираженими змінами у пацієнтів з ураженням суглобів (його зменшення до $8,27 \pm 0,15$ нг/мл при нормі $42,17 \pm 0,21$ нг/мл у обстежених контрольної групи – $p < 0,001$). Встановлена пряма залежність між рівнем вітаміну D₃ у сироватці крові та ступенем дисбіозу товстої кишки, особливо у хворих з виразковим колітом та ураженням суглобів ($r = 0,90$; $p < 0,01$ для хворих із II та III ступенів дисбіозу товстої кишки).

6. Ефективним методом лікування позакишкових проявів при виразковому коліті є призначення інгібітора янус-кінази тофацитинібу та моноклонального антитіла адаліумабу у поєднанні з поліферментним препаратом та холікальциферолом, що призводить до покращення клінічної симптоматики, зменшення ендоскопічної та морфологічної активності запалення у слизовій оболонці товстої кишки. Встановлено зменшення важкого ступеня тяжкості виразкового коліту на 58,8 % на фоні прийому тофацитинібу та на 50,0% – при використанні адаліумабу ($p < 0,001$). Це супроводжувалося збільшенням кількості пацієнтів із легким ступенем тяжкості на 70,6 % серед хворих на фоні прийому тофацитинібу та на 58,8 % при використанні адаліумабу – $p < 0,001$.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим з ПЗПК при ВК слід проводити оцінку зовнішньосекреторної функції ПЗ для проведення індивідуально підібраної замісної ферментної терапії.

2. Хворим з ПЗКП при ВК потрібно проводити оцінку рівня вітаміну D₃ у сироватці крові для прогнозування зниження кісткової маси у цих пацієнтів та проведення його корекції.

3. Лікування хворих з ПЗПК при ВК має бути комплексним і включати індивідуально підбрану дозу поліферментної терапії на основі зміни рівня панкреатичної еластази-1 та холікальциферол по 1 капсулі, що містить вітаміну D₃ 4000 МО, протягом 2 місяців у поєднанні з тофацитинібом по 10 мг на добу внутрішньо протягом 52 тижнів (у пацієнтів з ВК та ураженням суглобів) або адаліумабом за схемою (по 160 мг на тиждень 0 (дозу слід вводити у вигляді 4-х ін'єкцій в один день) та 80 мг через 2 тижні (тиждень 2) із переходом на прийом 40 мг адаліумабу 1 раз на тиждень у вигляді підшкірної ін'єкції протягом 8 тижнів, з наступним переходом на введення дози препарату по 40 мг один раз на 2 тижні. Курс лікування адаліумабом має складати 52 тижні для пацієнтів із ХП при ВК.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento-Aguilar A, Toledo-Mauriño JJ, et al. EPIMEX Study Group. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Mexico from a nationwide cohort study in a period of 15 years (2000-2017). *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul; 98 (27): e16291.
2. Pimentel AM, Rocha R, Santana GO. Crohn's disease of esophagus, stomach and duodenum. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2019 Mar 7; 10 (2): 35-49.
3. Zagórowicz E, Walkiewicz D, Kucha P, et al. Nationwide data on epidemiology of inflammatory bowel disease in Poland between 2009 and 2020. *Pol Arch Intern Med*. 2022 May 30; 132 (5): 16194.
4. Kudelka MR, Stowell SR, Cummings RD, Neish AS. Intestinal epithelial glycosylation in homeostasis and gut microbiota interactions in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Oct; 17 (10): 597-617.
5. Caron B, Honap S, Peyrin-Biroulet L. Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease across the Ages in the Era of Advanced Therapies. *J Crohns Colitis*. 2024 Oct 30;18(Supplement_2): ii3-ii15.
6. Oligschlaeger Y, Yadati T, Houben T, Condello Oliván CM, Shiri-Sverdlov R. Inflammatory Bowel Disease: A Stressed "Gut/Feeling". *Cells*. 2019 Jun 30;8(7):659.
7. Coward S, Clement F, Benchimol EI, et al. Past and future burden of inflammatory bowel diseases based on modeling of population-based data. *Gastroenterology* 2019; 156: 1345–53.e4.
8. Sudhakar P, Wellens J, Verstockt B, Ferrante M, Sabino J, Vermeire S. Holistic healthcare in inflammatory bowel disease: time for patient-centric approaches? *Gut*. 2023 Jan; 72 (1): 192-204.
9. Ghersin I, Khateeb N, Katz LH, Daher S, Shamir R, Assa A. Comorbidities in adolescents with inflammatory bowel disease: findings from a population-based cohort study. *Pediatr Res*. 2020 Jun; 87 (7): 1256-1262.
10. Sirchak YeS, Kornash VV, Dutko OO, et al. Differentiated approach to management of patients with irritable bowel syndrome and ulcerative colitis in non-alcoholic fatty liver disease. *Wiadomosci Lekarskie*. 2024 October; 77 (10): 2002-2007.

11. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021 Oct; 161 (4): 1118-1132.
12. Greuter T, Navarini A, Vavricka SR. Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017 Dec; 53 (3): 413-427.
13. Gordon H, Burisch J, Ellul P, et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease, *Journal of Crohn's and Colitis*, 2023; 18, (1): 1–37.
14. Guillo L, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Ustekinumab for Extra-intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Review. *J Crohns Colitis*. 2021 Jul 5; 15 (7): 1236-1243.
15. Phillips FM, Verstockt B, Sebastian S, et al. Inflammatory Cutaneous Lesions in Inflammatory Bowel Disease Treated With Vedolizumab or Ustekinumab: An ECCO CONFER Multicentre Case Series. *J Crohns Colitis*. 2020 Oct 5; 14 (10): 1488-1493.
16. Braithwaite T, Adderley NJ, Subramanian A, et al. Epidemiology of Scleritis in the United Kingdom From 1997 to 2018: Population-Based Analysis of 11 Million Patients and Association Between Scleritis and Infectious and Immune-Mediated Inflammatory Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jul; 73 (7): 1267-1276.
17. Vavricka SR, Galván JA, Dawson H, et al. Expression Patterns of TNF α , MAdCAM1, and STAT3 in Intestinal and Skin Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2018 Feb 28; 12 (3): 347-354.
18. Shan Y, Lee M, Chang EB. The Gut Microbiome and Inflammatory Bowel Diseases. *Annu Rev Med*. 2022 Jan 27; 73: 455-468.
19. Qiu P, Ishimoto T, Fu L, Zhang J, Zhang Z, Liu Y. Lingfeng The Gut Microbiota an Inflammatory Bowel Disease. *Front. Cell. Infect. Microbiol. Sec. Microbiome in Healh and Disease*. 2022; Vol.12: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.733992>
20. Aden K, Rehman A, Waschina S, et al. Metabolic Functions of Gut Microbes Associate With Efficacy of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2019 Nov; 157 (5): 1279-1292. e11.

- 21.Castellanos JG, Woo V, Viladomiu M, et al. Microbiota-Induced TNF-like Ligand 1A Drives Group 3 Innate Lymphoid Cell-Mediated Barrier Protection and Intestinal T Cell Activation during Colitis. *Immunity*. 2018 Dec 18; 49 (6): 1077-1089.e5.
- 22.Hu S, Vich Vila A, Gacesa R, et al. Whole exome sequencing analyses reveal gene-microbiota interactions in the context of IBD. *Gut*. 2021 Feb; 70 (2): 285-296.
- 23.Hracs L, Windsor JW, Gorospe J et al. Global evolution of inflammatory bowel disease across epidemiologic stages. *Nature*. 2025; 642: 458–466.
- 24.Agrawal M, Jess T. Implications of the changing epidemiology of inflammatory bowel disease in a changing world. *United European Gastroenterol J*. 2022 Dec; 10 (10): 1113-1120.
- 25.Holst J. Global Health - emergence, hegemonic trends and biomedical reductionism. *Global Health*. 2020 May 6; 16 (1): 42.
- 26.Ng SC, Kaplan GG, Tang W, et al. Population Density and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Population-Based Study in 13 Countries or Regions in Asia-Pacific. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jan; 114 (1): 107-115.
- 27.Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S.. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses. *Gastroenterology* 2019; 157: 647–659.e4
- 28.Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;18(1):56-66.
- 29.Guo A, Ludvigsson J, Brantsæter AL, et al. Early-life diet and risk of inflammatory bowel disease: a pooled study in two Scandinavian birth cohorts. *Gut*. 2024 Mar 7; 73 (4): 590-600.
- 30.Blackwell J, Saxena S, Alexakis C, et al. The impact of smoking and smoking cessation on disease outcomes in ulcerative colitis: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Sep; 50 (5): 556-567.
- 31.Pedersen KM, Çolak Y, Vedel-Krogh S, Kobylecki CJ, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease in smokers lacks causal evidence. *Eur J Epidemiol*. 2022 Jul; 37 (7): 735-745.

32. Sheehan GT, Twardus SW, Cagan A, Ananthakrishnan AN. E-cigarette Use and Disease Outcomes in Inflammatory Bowel Diseases: A Case-Control Study. *Dig Dis Sci*. 2023 Jan; 68 (1): 208-213.
33. Zhang ZM, Lin ZL, He BX, et al. Epidemiological analysis reveals a surge in inflammatory bowel disease among children and adolescents: A global, regional, and national perspective from 1990 to 2019 - insights from the China study. *J Glob Health*. 2023 Dec 1; 13: 04174.
34. Faye AS, Allin KH, Iversen AT, et al. Antibiotic use as a risk factor for inflammatory bowel disease across the ages: a population-based cohort study. *Gut*. 2023 Apr; 72 (4): 663-670.
35. Sazonovs A, Stevens CR, Venkataraman GR, et al. Large-scale sequencing identifies multiple genes and rare variants associated with Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet*. 2022 Sep; 54 (9): 1275-1283.
36. Merino J, Tobias DK. The unique challenges of studying the genetics of diet and nutrition. *Nat Med*. 2022 Feb; 28 (2): 221-222.
37. Agrawal M, Sabino J, Frias-Gomes C, et al. Early life exposures and the risk of inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analyses. *EClinicalMedicine*. 2021 May 15; 36: 100884.
38. Sahami S, Wildenberg ME, Koens L, et al. Appendectomy for therapy-refractory ulcerative colitis results in pathological improvement of colonic inflammation: short-term results of the PASSION study. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 165–171.
39. Stellingwerf ME, Sahami S, Winter DC, et al. Prospective cohort study of appendicectomy for treatment of therapy-refractory ulcerative colitis. *Br J Surg*. 2019 Nov; 106 (12): 1697-1704.
40. Lo B, Biederman L, Rogler G, et al. Specific Antibiotics Increase the Risk of Flare-Ups in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a Danish Nationwide Population-Based Nested Case-Control Study. *J Crohns Colitis*. 2024 Aug 14; 18 (8): 1232-1240.

41. Yu CL, Chou PY, Liang CS, et al. Isotretinoin Exposure and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2023 Sep; 24 (5): 721-730.
42. Narula N, Wong ECL, Pray C, et al. Associations of antibiotics, hormonal therapies, oral contraceptives, and long-term NSAIDs with inflammatory bowel disease: results from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 21: 2649–2459.e16.
43. Moninuola OO, Milligan W, Lochhead P, Khalili H. Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jun; 47 (11): 1428-1439.
44. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2021 Aug; 80 (8): 1004-1013.
45. Patel P, Gao G, Gulotta G, et al. Daily Aspirin Use Does Not Impact Clinical Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2021 Jan 19; 27 (2): 236-241.
46. Adolph TE, Zhang J. Diet fuelling inflammatory bowel diseases: preclinical and clinical concepts. *Gut*. 2022 Dec; 71 (12): 2574-2586.
47. Narula N, Chang NH, Mohammad D, et al. Food processing and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21: 2483–2495.e1.
48. Peters V, Bolte L, Schuttert EM, et al. Western and carnivorous dietary patterns are associated with greater likelihood of IBD development in a large prospective population-based cohort. *J Crohns Colitis* 2022; 16: 931–939.
49. Zeng L, Hu S, Chen P, Wei W, Tan Y. Macronutrient intake and risk of Crohn's disease: systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Nutrients* 2017; 9: 500.
50. Lopes EW, Chan SSM, Song M, et al. Lifestyle factors for the prevention of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2022 Dec 6: gutjnl-2022-328174.

51. Godny L, Dotan I. Is the Mediterranean Diet in Inflammatory Bowel Diseases Ready for Prime Time? *J Can Assoc Gastroenterol*. 2023 Dec 23; 7 (1): 97-103.
52. Khalili H, Håkansson N, Chan SS, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: results from two large prospective cohort studies. *Gut* 2020; 69: 1637–1644.
53. El Amrousy D, Elashry H, Salamah A, Maher S, Abd-Elsalam SM, Hasan S. Adherence to the Mediterranean Diet Improved Clinical Scores and Inflammatory Markers in Children with Active Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Trial. *J Inflamm Res*. 2022 Mar 29; 15: 2075-2086.
54. Strisciuglio C, Cenni S, Serra MR, et al. Effectiveness of Mediterranean Diet's Adherence in children with Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2020 Oct 20; 12 (10): 3206.
55. Godny L, Reshef L, Pfeffer-Gik T, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with decreased fecal calprotectin in patients with ulcerative colitis after pouch surgery. *Eur J Nutr*. 2020 Oct; 59 (7): 3183-3190.
56. Buie MJ, Quan J, Windsor JW, et al. Global Hospitalization Trends for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the 21st Century: A Systematic Review With Temporal Analyses. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Aug; 21 (9): 2211-2221.
57. Torres J, Ungaro RC, Colombel JF. Is Prevention the Best Way to Modify Inflammatory Bowel Disease? How Close Are We? *Gastroenterology*. 2022 Apr; 162 (5): 1452-1455.
58. Torres J, Halfvarson J, Rodríguez-Lago I, et al. Results of the Seventh Scientific Workshop of ECCO: precision medicine in IBD-prediction and prevention of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 1443–1454.
59. Ho SM, Lewis JD, Mayer EA, et al. Challenges in IBD Research: Environmental Triggers. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 May 16;25(Suppl 2):S13-S23.
60. Lund K, Knudsen T, Kjeldsen J, Nielsen RG, Juhl CB, Nørgård BM. The IBD-FITT study - moderate-intensity exercise for patients with inflammatory bowel disease with moderate disease activity: an open-label randomized controlled trial. *Trials*. 2023 Nov 20; 24 (1): 742.

61. Ananthakrishnan AN, Kaplan GG, Bernstein CN, et al. International Organization for Study of Inflammatory Bowel Diseases. Lifestyle, behaviour, and environmental modification for the management of patients with inflammatory bowel diseases: an International Organization for Study of Inflammatory Bowel Diseases consensus. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022; 7: 666–678.
62. Levine A, Wine E, Assa A, et al. Crohn's Disease Exclusion Diet Plus Partial Enteral Nutrition Induces Sustained Remission in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019 Aug; 157 (2): 440-450.e8.
63. Yanai H, Levine A, Hirsch A, et al. The Crohn's disease exclusion diet for induction and maintenance of remission in adults with mild-to-moderate Crohn's disease (CDED-AD): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jan; 7 (1): 49-59.
64. Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;3 5 (3): 380-389.
65. Mosher CA, Brown GR, Weideman RA, et al. Incidence of Colorectal Cancer and Extracolonic Cancers in Veteran Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Feb 15; 24 (3): 617-623.
66. Kim JM, Cheon JH. Pathogenesis and clinical perspectives of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. *Intest Res*. 2020 Jul; 18 (3): 249-264.
67. Coelho R, Ribeiro H, Maconi G. Bowel Thickening in Crohn's Disease: Fibrosis or Inflammation? Diagnostic Ultrasound Imaging Tools. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Jan; 23 (1): 23-34.
68. Garber A, Regueiro M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Etiopathogenesis, and Management. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 May 16; 21 (7): 31.
69. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohns Colitis* 2019;13 (5): 541–554.
70. Crowley E, Warner N, Pan J, et al. Prevalence and Clinical Features of Inflammatory Bowel Diseases Associated With Monogenic Variants, Identified by Whole-Exome

- Sequencing in 1000 Children at a Single Center. *Gastroenterology*. 2020 Jun; 158 (8): 2208-2220.
71. Severs M, Spekhorst LM, Mangen MJ, et al. Sex-Related Differences in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results of 2 Prospective Cohort Studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 May 18; 24 (6):1298-1306.
 72. Borren NZ, Tan W, Colizzo FP, et al. Longitudinal Trajectory of Fatigue With Initiation of Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2020 Mar 13; 14 (3): 309-315.
 73. Qazi T. Fatigue in inflammatory bowel disease: a problematic ailment. *Curr Opin Gastroenterol*. 2020 Jul; 36 (4): 284-294.
 74. Borren NZ, van der Woude CJ, Ananthakrishnan AN. Fatigue in IBD: epidemiology, pathophysiology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr; 16 (4): 247-259.
 75. Nocerino A, Nguyen A, Agrawal M, Mone A, Lakhani K, Swaminath A. Fatigue in Inflammatory Bowel Diseases: Etiologies and Management. *Adv Ther*. 2020 Jan; 37 (1): 97-112.
 76. McGing JJ, Radford SJ, Francis ST, Serres S, Greenhaff PL, Moran GW. Review article: The aetiology of fatigue in inflammatory bowel disease and potential therapeutic management strategies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Aug; 54 (4): 368-387.
 77. D'Silva A, Fox DE, Nasser Y, et al. Prevalence and Risk Factors for Fatigue in Adults With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 May; 20 (5): 995-1009.e7.
 78. Tasson L, Zingone F, Barberio B, et al. Sarcopenia, severe anxiety and increased C-reactive protein are associated with severe fatigue in patients with inflammatory bowel diseases. *Sci Rep*. 2021 Jul 27; 11 (1): 15251.
 79. Farrell D, Artom M, Czubier-Dochan W, Jelsness-Jørgensen LP, Norton C, Savage E. Interventions for fatigue in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 16; 4 (4): CD012005.

80. Truyens M, De Ruyck E, Gonzales GB, Bos S, Laukens D, De Vos M. Prevalence of Fatigue and Unrecognized Depression in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Remission under Immunosuppressants and Biologicals. *J Clin Med*. 2021 Sep 11; 10 (18): 4107.
81. Borren NZ, Plichta D, Joshi AD, et al. Alterations in Fecal Microbiomes and Serum Metabolomes of Fatigued Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Mar; 19 (3): 519-527.e5.
82. Canakis A, Qazi T. Sleep and Fatigue in IBD: an Unrecognized but Important Extra-intestinal Manifestation. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020 Jan 30; 22 (2): 8.
83. Luchetti MM, Benfaremo D, Bendia E, et al. Clinical and patient reported outcomes of the multidisciplinary management in patients with inflammatory bowel disease-associated spondyloarthritis. *Eur J Intern Med*. 2019 Jun; 64: 76-84.
84. Narula N, Aruljothy A, Wong ECL, et al. The impact of ustekinumab on extraintestinal manifestations of Crohn's disease: A post hoc analysis of the UNITI studies. *United European Gastroenterol J*. 2021 Jun; 9 (5): 581-589.
85. Fragoulis GE, Liava C, Daoussis D, Akriviadis E, Garyfallos A, Dimitroulas T. Inflammatory bowel diseases and spondyloarthropathies: From pathogenesis to treatment. *World J Gastroenterol*. 2019 May 14; 25 (18): 2162-2176.
86. Di Jiang C, Raine T. IBD considerations in spondyloarthritis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2020;12. doi:10.1177/1759720X20939410
87. Evans J, Sapsford M, McDonald S, Poole K, Raine T, Jadon DR. Prevalence of axial spondyloarthritis in patients with inflammatory bowel disease using cross-sectional imaging: a systematic literature review. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2021;13. doi:10.1177/1759720X21996973
88. Gracey E, Dumas E, Yerushalmi M, Qaiyum Z, Inman RD, Elewaut D. The ties that bind: skin, gut and spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Jan; 31 (1): 62-69.
89. Alinaghi F, Tekin HG, Burisch J, Wu JJ, Thyssen JP, Egeberg A. Global Prevalence and Bidirectional Association Between Psoriasis and Inflammatory Bowel Disease- A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2020 Mar 13; 14 (3): 351-360.

90. Conrad C, Di Domizio J, Mylonas A, et al. TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. *Nat Commun.* 2018 Jan 2; 9 (1): 25.
91. Bieber A, Fawaz A, Novofastovski I, Mader R. Antitumor Necrosis Factor- α Therapy Associated with Inflammatory Bowel Disease: Three Cases and a Systematic Literature Review. *J Rheumatol.* 2017 Jul; 44 (7): 1088-1095.
92. Biemans VBC, van der Meulen-de Jong AE, van der Woude CJ, et al. Ustekinumab for Crohn's Disease: Results of the ICC Registry, a Nationwide Prospective Observational Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2020 Jan 1; 14 (1): 33-45.
93. Fonseca A, Sunny J, Felipez LM. Antitumor Necrosis Factor-Alpha (TNF- α) Infliximab-Induced Pleural Effusion and Pericarditis in Crohn's Disease. *Case Rep Pediatr.* 2021 Jul 12; 2021: 9989729.
94. Guillo L, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Ustekinumab for Extra-intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Review. *J Crohns Colitis.* 2021 Jul 5; 15 (7): 1236-1243.
95. Jiang SW, Kwock JT, Liu B, et al. High-dose, high-frequency ustekinumab therapy for patients with severe hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol.* 2022 Sep; 187 (3): 417-419.
96. Chateau T, Bonovas S, Le Berre C, et al. Vedolizumab Treatment in Extra-Intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Crohns Colitis.* 2019 Dec 10; 13 (12): 1569-1577.
97. De Galan C, Truyens M, Peeters H, et al. The Impact of Vedolizumab and Ustekinumab on Articular Extra-Intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Real-Life Multicentre Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2022 Nov 23; 16 (11): 1676-1686.
98. Feagan BG, Sandborn WJ, Colombel JF, et al. Incidence of Arthritis/Arthralgia in Inflammatory Bowel Disease with Long-term Vedolizumab Treatment: Post Hoc Analyses of the GEMINI Trials. *J Crohns Colitis.* 2019 Jan 1; 13 (1): 50-57.
99. Dubash S, Marianayagam T, Tinazzi I, et al. Emergence of severe spondyloarthropathy-related enthesal pathology following successful vedolizumab

- therapy for inflammatory bowel disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jun 1; 58 (6): 963-968.
100. Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E, Feldman SR. Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Dermatolog Treat*. 2018 Feb; 29 (1): 13-18.
 101. Conigliaro P, Chimenti MS, Triggianese P, et al. Two years follow-up of golimumab treatment in refractory enteropathic spondyloarthritis patients with Crohn disease: A STROBE-compliant study. *Medicine*. 2021; 100 (12): p e25122.
 102. Macaluso FS, Fries W, Viola A, et al. Effectiveness of Ustekinumab on Crohn's Disease Associated Spondyloarthropathy: Real-World Data from the Sicilian Network for Inflammatory Bowel Diseases (SN-IBD). *Expert Opin Biol Ther*. 2020 Nov; 20 (11): 1381-1384.
 103. Rubin DT, Reinisch W, Greuter T, et al. Extraintestinal manifestations at baseline, and the effect of tofacitinib, in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021 May 16; 14: 17562848211005708.
 104. van der Heijde D, Baraliakos X, Sieper J, Deodhar A, et al. Efficacy and safety of upadacitinib for active ankylosing spondylitis refractory to biological therapy: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2022 Nov; 81 (11): 1515-1523.
 105. Feagan BG, Danese S, Loftus EV Jr, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021 Jun 19; 397 (10292): 2372-2384.
 106. States V, O'Brien S, Rai JP, et al. Pyoderma Gangrenosum in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2020 Sep; 65 (9): 2675-2685.
 107. Chen WT, Chi CC. Association of Hidradenitis Suppurativa With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019 Sep 1; 155 (9): 1022-1027.
 108. Tandon P, Govardhanam V, Gallinger Z, Weizman AV. Risk Factors for Developing Hidradenitis Suppurativa in Patients With Inflammatory Bowel Disease:

- A Retrospective Case-Control Study. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2020 Jul 28; 4 (4): 165-172.
109. Shi X, Chen Q, Wang F. The Bidirectional Association between Inflammatory Bowel Disease and Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology*. 2020; 236 (6): 546-553.
 110. Sleiman J, Hitawala AA, Cohen B, et al. Systematic Review: Sweet Syndrome Associated with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2021 Nov 8; 15 (11): 1864-1876.
 111. Louis EJ, Reinisch W, Schwartz DA, et al. Adalimumab Reduces Extraintestinal Manifestations in Patients with Crohn's Disease: A Pooled Analysis of 11 Clinical Studies. *Adv Ther*. 2018 Apr; 35 (4): 563-576.
 112. Peyrin-Biroulet L, Danese S, Louis E, et al. DOP50 Effect of upadacitinib on extra-intestinal manifestations in patients with moderate to severe Crohn's disease: data from the CELEST study. *J Crohns Colitis* 2019;13–Suppl 1: S057
 113. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Efficacy of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020 Jun; 158 (8): 2139-2149 .e14.
 114. Ribaldone DG, Brigo S, Mangia M, Saracco GM, Astegiano M, Pellicano R. Oral Manifestations of Inflammatory Bowel Disease and the Role of Non-Invasive Surrogate Markers of Disease Activity. *Medicines (Basel)*. 2020 Jun 16; 7 (6): 33.
 115. Lauritano D, Boccalari E, Di Stasio D, et al. Prevalence of Oral Lesions and Correlation with Intestinal Symptoms of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2019 Jul 15; 9 (3): 77.
 116. Durgin JS, Rodriguez O, Sollecito T, et al. M. Diagnosis, Clinical Features, and Management of Patients With Granulomatous Cheilitis. *JAMA Dermatol*. 2021 Jan 1; 157 (1): 112-114.
 117. Ottaviano G, Salvatore S, Salvatoni A, Martelossi S, Ventura A, Naviglio S. Ocular Manifestations of Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2018 Jun 28; 12 (7): 870-879.

118. Troncoso LL, Biancardi AL, de Moraes HV Jr, Zaltman C. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A review. *World J Gastroenterol*. 2017 Aug 28; 23 (32): 5836-5848.
119. Shamberg L, Vaziri H. Hepatotoxicity of Inflammatory Bowel Disease Medications. *J Clin Gastroenterol*. 2018 Sep; 52 (8): 674-684.
120. Restellini S, Chazouillères O, Frossard JL. Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver Int*. 2017 Apr; 37 (4): 475-489.
121. Trivedi PJ, Bowlus CL, Yimam KK, Razavi H, Estes C. Epidemiology, Natural History, and Outcomes of Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review of Population-based Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Aug; 20 (8): 1687-1700.e4.
122. Barberio B, Massimi D, Cazzagon N, et al. Prevalence of Primary Sclerosing Cholangitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2021 Dec; 161 (6): 1865-1877.
123. Caron B, Peyrin-Biroulet L, Pariente B, et al. Vedolizumab Therapy is Ineffective for Primary Sclerosing Cholangitis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A GETAID Multicentre Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2019 Sep 27; 13 (10): 1239-1247.
124. Park YE, Cheon JH, Park JJ, et al. Risk factors and clinical courses of concomitant primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a Korean multicenter study. *Int J Colorectal Dis*. 2018 Oct; 33 (10): 1497-1500.
125. Nakamoto N, Sasaki N, Aoki R, et al. Gut pathobionts underlie intestinal barrier dysfunction and liver T helper 17 cell immune response in primary sclerosing cholangitis. *Nat Microbiol*. 2019 Mar; 4 (3): 492-503.
126. Dean G, Hanauer S, Levitsky J. The Role of the Intestine in the Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis: Evidence and Therapeutic Implications. *Hepatology*. 2020 Sep; 72 (3): 1127-1138.
127. Zamani M, Alizadeh-Tabari S, Singh S, Loomba R. Meta-analysis: prevalence of, and risk factors for, non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Apr; 55 (8): 894-907.

128. Lambert K, Pappas D, Miglioretto C, et al. Systematic review with meta-analysis: dietary intake in adults with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021 Sep; 54 (6): 742-754.
129. Beese SE, Harris IM, Dretzke J, Moore D. Body image dissatisfaction in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019 Feb 16; 6 (1): e000255.
130. Chicco F, Magrì S, Cingolani A, et al. Multidimensional Impact of Mediterranean Diet on IBD Patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2021 Jan 1; 27 (1): 1-9.
131. Aniwan S, Pardi DS, Tremaine WJ, Loftus EV Jr. Increased Risk of Acute Myocardial Infarction and Heart Failure in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Oct; 16 (10): 1607-1615.e1.
132. Chen Y, Wang X. Increased risk of stroke among patients with inflammatory bowel disease: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Brain Behav.* 2021 Jun; 11 (6): e02159.
133. Mubasher M, Syed T, Hanafi A, et al. An Investigation into the Association Between Inflammatory Bowel Disease and Cardiac Arrhythmias: An Examination of the United States National Inpatient Sample Database. *Clin Med Insights Cardiol.* 2020 Oct 28; 14: 1179546820955179.
134. Alayo QA, Loftus EV Jr, Yarur A, Alvarado D, Ciorba MA, de las Fuentes L, Deepak P. Inflammatory Bowel Disease Is Associated With an Increased Risk of Incident Acute Arterial Events: Analysis of the United Kingdom Biobank. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 Mar; 21 (3): 761-770.e13.
135. Aarestrup J, Jess T, Kobylecki CJ, Nordestgaard BG, Allin KH. Cardiovascular Risk Profile Among Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study of More Than 100 000 Individuals. *J Crohns Colitis.* 2019 Mar 26; 13 (3): 319-323.
136. Zanolì L, Mikhailidis DP, Bruno RM, et al. Aortic Stiffening Is an Extraintestinal Manifestation of Inflammatory Bowel Disease: Review of the Literature and Expert Panel Statement. *Angiology.* 2020 Sep; 71 (8): 689-697.

137. Panhwar MS, Mansoor E, Al-Kindi SG, et al. Risk of Myocardial Infarction in Inflammatory Bowel Disease: A Population-based National Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2019 May 4; 25 (6): 1080-1087.
138. Kirchgesner J, Beaugerie L, Carrat F, Andersen NN, Jess T, Schwarzingner M; BERENICE study group. Increased risk of acute arterial events in young patients and severely active IBD: a nationwide French cohort study. *Gut*. 2018 Jul; 67 (7): 1261-1268.
139. Dheyriat L, Ward D, Beaugerie L, Jess T, Kirchgesner J. Risk of Recurrent Acute Arterial Events Associated With Thiopurines and Anti-Tumor Necrosis Factor in Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jan; 21 (1): 164-172.e11.
140. Murthy SK, Robertson McCurdy AB, Carrier M, McCurdy JD. Venous thromboembolic events in inflammatory bowel diseases: A review of current evidence and guidance on risk in the post-hospitalization setting. *Thromb Res*. 2020 Oct; 194: 26-32.
141. Faye AS, Lee KE, Dodson J, et al. Increasing rates of venous thromboembolism among hospitalised patients with inflammatory bowel disease: a nationwide analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Oct; 56 (7): 1157-1167.
142. Kim SY, Cho YS, Kim HS, et al. Venous Thromboembolism Risk in Asian Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Nationwide Inception Cohort Study. *Gut Liver*. 2022 Jul 15; 16 (4): 555-566.
143. Olivera PA, Zuily S, Kotze PG, et al. International consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Dec; 18 (12): 857-873.
144. Arvanitakis KD, Arvanitaki AD, Karkos CD, Zintzaras EA, Germanidis GS. The risk of venous thromboembolic events in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2021 Sep-Oct; 34 (5): 680-690.

145. Chu TPC, Grainge MJ, Card TR. The risk of venous thromboembolism during and after hospitalisation in patients with inflammatory bowel disease activity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Nov; 48 (10): 1099-1108.
146. Bernstein CN, Nugent Z, Singh H. Persistently High Rate of Venous Thromboembolic Disease in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol.* 2021 Jul 1; 116 (7): 1476-1484.
147. Naymagon L, Tremblay D, Zubizarreta N, et al. The Natural History, Treatments, and Outcomes of Portal Vein Thrombosis in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2021 Jan 19; 27 (2): 215-223.
148. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. *Int J Chronic Dis.* 2018 Mar 18; 2018: 9394060.
149. Urrechaga E, de la Hera P, Aguayo FJ. Reticulocyte hemoglobin and hypochromic erythrocytes in the study of erythropoiesis in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020 Feb-Apr; 80 (2): 124-128.
150. Farrag K, Ademaj K, Leventi E, Aksan A, Stein J. Diagnostic utility of low hemoglobin density to detect iron deficiency in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2021 Jul-Aug; 34 (4): 521-527.
151. Leventi E, Aksan A, Nebe CT, Stein J, Farrag K. Zinc Protoporphyrin Is a Reliable Marker of Functional Iron Deficiency in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Diagnostics (Basel).* 2021 Feb 21; 11 (2): 366.
152. Daude S, Remen T, Chateau T, et al. Comparative accuracy of ferritin, transferrin saturation and soluble transferrin receptor for the diagnosis of iron deficiency in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Jun; 51 (11): 1087-1095.
153. Huguet JM, Cortés X, Boscá-Watts MM, et al. Ferric Carboxymaltose Improves the Quality of Life of Patients with Inflammatory Bowel Disease and Iron Deficiency without Anaemia. *J Clin Med.* 2022 May 15; 11 (10): 2786.

154. Gordon M, Sinopoulou V, Iheozor-Ejiofor Z, et al. Interventions for treating iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jan 20; 1 (1): CD013529.
155. Zoller H, Wolf M, Blumenstein I, et al. Hypophosphataemia following ferric derisomaltose and ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anaemia due to inflammatory bowel disease (PHOSPHARE-IBD): a randomised clinical trial. *Gut*. 2023 Apr; 72 (4): 644-653.
156. Tél B, Stubnya B, Gede N, et al. Inflammatory Bowel Diseases Elevate the Risk of Developing Acute Pancreatitis: A Meta-analysis. *Pancreas*. 2020 Oct; 49 (9): 1174-1181.
157. Garcia Garcia de Paredes A, Rodriguez de Santiago E, Rodriguez-Escaja C et al. Idiopathic acute pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease: A multicenter cohort study. *Pancreatology*. 2020 Apr; 20 (3): 331-337.
158. Suk Lee Y, Kim NH, Hyuk Son J, et al. Type 2 Autoimmune Pancreatitis with Crohn's Disease. *Intern Med*. 2018 Oct 15; 57 (20): 2957-2962.
159. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, Christodoulou DK. Pancreatic Involvement in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *J Clin Med Res*. 2018 Oct; 10 (10): 743-751.
160. Herzog D, Fournier N, Buehr P, et al. Age at disease onset of inflammatory bowel disease is associated with later extraintestinal manifestations and complications. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun; 30 (6): 598-607.
161. Montenegro ML, Corral JE, Lukens FJ, et al. Pancreatic Disorders in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2022 Feb; 67 (2): 423-436.
162. Zhou T, Pan J, Lai B, et al. Bone mineral density is negatively correlated with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Med*. 2020 Feb 18; 9 (1): 18.
163. Hidalgo DF, Boonpheng B, Phemister J, Hidalgo J, Young M. Inflammatory Bowel Disease and Risk of Osteoporotic Fractures: A Meta-Analysis. *Cureus*. 2019 Sep 30; 11 (9): e5810.

164. Szafor P, Che H, Barnetche T, et al. Risk of fracture and low bone mineral density in adults with inflammatory bowel diseases. A systematic literature review with meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2018 Nov; 29 (11): 2389-2397.
165. Lo B, Holm JP, Vester-Andersen MK, Bendtsen F, Vind I, Burisch J. Incidence, Risk Factors and Evaluation of Osteoporosis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Danish Population-Based Inception Cohort With 10 Years of Follow-Up. *J Crohns Colitis.* 2020 Jul 30; 14 (7): 904-914.
166. Komaki Y, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Risk of Fractures in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2019 Jul; 53 (6): 441-448.
167. Ludvigsson JF, Mahl M, Sachs MC, et al. Fracture Risk in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study From 1964 to 2014. *Am J Gastroenterol.* 2019 Feb; 114 (2): 291-304.
168. Frigstad SO, Høivik ML, Jahnsen J, et al. Fatigue is not associated with vitamin D deficiency in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol.* 2018 Aug 7; 24 (29): 3293-3301.
169. Bartko J, Reichardt B, Kocijan R, Klaushofer K, Zwerina J, Behanova M. Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Study of Hip Fracture and Mortality Risk After Hip Fracture. *J Crohns Colitis.* 2020 Sep 16; 14 (9): 1256-1263.
170. Eliadou E, Moleiro J, Ribaldone DG, et al. Interstitial and Granulomatous Lung Disease in Inflammatory Bowel Disease Patients. *J Crohns Colitis.* 2020 May 21; 14 (4): 480-489.
171. Kim J, Chun J, Lee C, et al. Increased risk of idiopathic pulmonary fibrosis in inflammatory bowel disease: A nationwide study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020 Feb; 35 (2): 249-255.
172. Pemmasani G, Loftus EV, Tremaine WJ. Prevalence of Pulmonary Diseases in Association with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2022 Nov; 67 (11): 5187-5194.

173. Lin TY, Lai YF, Chen PH, et al. Association Between Ischemic Optic Neuropathy and Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Sep 28; 8: 753367.
174. Moisset X, Bommelaer G, Boube M, et al. Migraine prevalence in inflammatory bowel disease patients: A tertiary-care centre cross-sectional study. *Eur J Pain*. 2017 Oct; 21 (9): 1550-1560.
175. Dore MP, Fanciulli G, Manca A, et al. Clinically relevant thyroid disorders and inflammatory bowel disease are inversely related: a retrospective case-control study. *Scand J Gastroenterol*. 2021 Feb; 56 (2): 171-176.
176. Antinozzi M, Giffi M, Sini N, et al. Cigarette Smoking and Human Gut Microbiota in Healthy Adults: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2022 Feb 21; 10 (2): 510.
177. Read E, Curtis MA, Neves JF. The role of oral bacteria in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Oct; 18 (10): 731-742.
178. Ткач СМ, Харченко НВ, Дорофєєв АЕ. Ефективність та безпечність модифікації кишкової мікробіоти при захворюваннях кишечника. *Огляд. Сучасна гастроентерологія*. 2024; 3 (137): 53-58.
179. Caruso R, Lo BC, Núñez G. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jul; 20 (7): 411-426.
180. Kayama H, Okumura R, Takeda K. Interaction Between the Microbiota, Epithelia, and Immune Cells in the Intestine. *Annu Rev Immunol*. 2020 Apr 26; 38: 23-48.
181. Yu S, Sun Y, Shao X, et al. Leaky Gut in IBD: Intestinal Barrier-Gut Microbiota Interaction. *J Microbiol Biotechnol*. 2022 Jul 28; 32 (7): 825-834.
182. Fan L, Qi Y, Qu S, et al. B. adolescentis ameliorates chronic colitis by regulating Treg/Th2 response and gut microbiota remodeling. *Gut Microbes*. 2021 Jan-Dec; 13 (1): 1-17.
183. Heinken A, Ravcheev DA, Baldini F, Heirendt L, Fleming RMT, Thiele I. Systematic assessment of secondary bile acid metabolism in gut microbes reveals

- distinct metabolic capabilities in inflammatory bowel disease. *Microbiome*. 2019 May 15; 7 (1): 75.
184. Schirmer M, Garner A, Vlamakis H, Xavier RJ. Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Aug; 17 (8): 497-511.
 185. Song X, Sun X, Oh SF, et al. Microbial bile acid metabolites modulate gut ROR γ^+ regulatory T cell homeostasis. *Nature*. 2020 Jan; 577 (7790): 410-415.
 186. Sinha SR, Haileselassie Y, Nguyen LP, et al. Dysbiosis-Induced Secondary Bile Acid Deficiency Promotes Intestinal Inflammation. *Cell Host Microbe*. 2020 Apr 8; 27 (4): 659-670.e5.
 187. Li X, Zhang ZH, Zayed HM, Yun J, Zhang G, Qi X. An Insight into the Roles of Dietary Tryptophan and Its Metabolites in Intestinal Inflammation and Inflammatory Bowel Disease. *Mol Nutr Food Res*. 2021 Mar; 65 (5): e2000461.
 188. Gasaly N, de Vos P, Hermoso MA. Impact of Bacterial Metabolites on Gut Barrier Function and Host Immunity: A Focus on Bacterial Metabolism and Its Relevance for Intestinal Inflammation. *Front Immunol*. 2021 May 26; 12: 658354.
 189. Savin Z, Kivity S, Yonath H, Yehuda S. Smoking and the intestinal microbiome. *Arch Microbiol*. 2018 Jul; 200 (5): 677-684.
 190. Forbes JD, Chen CY, Knox NC, et al. A comparative study of the gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases-does a common dysbiosis exist? *Microbiome*. 2018 Dec 13; 6 (1): 221.
 191. Fornelos N, Franzosa EA, Bishai J, et al. Growth effects of N-acylethanolamines on gut bacteria reflect altered bacterial abundances in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol*. 2020 Mar; 5 (3): 486-497.
 192. Mohebbi N, Ekat K, Kreikemeyer B, Breitrück A. Barrier Protection and Recovery Effects of Gut Commensal Bacteria on Differentiated Intestinal Epithelial Cells In Vitro. *Nutrients*. 2020 Jul 28; 12 (8): 2251.
 193. Qian K, Chen S, Wang J, Sheng K, Wang Y, Zhang M. A β -N-acetylhexosaminidase Amuc_2109 from *Akkermansia muciniphila* protects against dextran sulfate sodium-induced colitis in mice by enhancing intestinal barrier and modulating gut microbiota. *Food Funct*. 2022 Feb 21; 13 (4): 2216-2227.

194. Hall AB, Yassour M, Sauk J, et al. A novel *Ruminococcus gnavus* clade enriched in inflammatory bowel disease patients. *Genome Med.* 2017 Nov 28; 9 (1): 103.
195. Chen Y, Chen Y, Cao P, Su W, Zhan N, Dong W. *Fusobacterium nucleatum* facilitates ulcerative colitis through activating IL-17F signaling to NF- κ B via the upregulation of CARD3 expression. *J Pathol.* 2020 Feb; 250 (2): 170-182.
196. Imhann F, Vich Vila A, Bonder MJ, et al. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut.* 2018 Jan; 67 (1): 108-119.
197. Godefroy E, Alameddine J, Montassier E, et al. Expression of CCR6 and CXCR6 by Gut-Derived CD4⁺/CD8 α ⁺ T-Regulatory Cells, Which Are Decreased in Blood Samples From Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2018 Oct; 155 (4): 1205-1217.
198. Muñiz Pedrego DA, Chen J, Hillmann B, et al. An Increased Abundance of Clostridiaceae Characterizes Arthritis in Inflammatory Bowel Disease and Rheumatoid Arthritis: A Cross-sectional Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2019 Apr 11; 25 (5): 902-913.
199. Breban M, Tap J, Leboime A, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Sep; 76 (9): 1614-1622.
200. Satta R, Pes GM, Rocchi C, Pes MC, Dore MP. Is probiotic use beneficial for skin lesions in patients with inflammatory bowel disease? *J Dermatolog Treat.* 2019 Sep; 30 (6): 612-616.
201. Britton GJ, Contijoch EJ, Spindler MP, et al Defined microbiota transplant restores Th17/ROR γ t⁺ regulatory T cell balance in mice colonized with inflammatory bowel disease microbiotas. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Sep 1; 117 (35): 21536-21545.
202. Chu ND, Crothers JW, Nguyen LTT, et al. Dynamic Colonization of Microbes and Their Functions after Fecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease. *mBio.* 2021 Aug 31; 12 (4): e0097521.

203. Nishida A, Nishino K, Sakai K, Owaki Y, Noda Y, Imaeda H. Can control of gut microbiota be a future therapeutic option for inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol*. 2021 Jun 21; 27 (23): 3317-3326.
204. Dore MP, Rocchi C, Longo NP, et al. Effect of Probiotic Use on Adverse Events in Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease: a Retrospective Cohort Study. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2020 Mar; 12 (1): 152-159.
205. Dore MP, Rocchi C, Longo NP, et al. Effect of Probiotic Use on Adverse Events in Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease: a Retrospective Cohort Study. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2020 Mar; 12 (1): 152-159.
206. Lopetuso LR, Napoli M, Rizzatti G, Gasbarrini A. The intriguing role of Rifaximin in gut barrier chronic inflammation and in the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018 Jun; 27 (6): 543-551.
207. Pigneur B, Lepage P, Mondot S, et al. Mucosal Healing and Bacterial Composition in Response to Enteral Nutrition Vs Steroid-based Induction Therapy- A Randomised Prospective Clinical Trial in Children With Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2019 Jul 25; 13 (7): 846-855.
208. Yılmaz İ, Dolar ME, Özpınar H. Effect of administering kefir on the changes in fecal microbiota and symptoms of inflammatory bowel disease: A randomized controlled trial. *Turk J Gastroenterol*. 2019 Mar; 30 (3): 242-253.
209. Mancini NL, Rajeev S, Jayme TS, et al. Crohn's Disease Pathobiont Adherent-Invasive E coli Disrupts Epithelial Mitochondrial Networks With Implications for Gut Permeability. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021; 11 (2): 551-571.
210. Palmela C, Chevarin C, Xu Z, Torres J, Sevrin G, Hirten R, Barnich N, Ng SC, Colombel JF. Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2018 Mar; 67 (3): 574-587.
211. van der Lelie D, Oka A, Taghavi S, et al. Rationally designed bacterial consortia to treat chronic immune-mediated colitis and restore intestinal homeostasis. *Nat Commun*. 2021 May 28; 12 (1): 3105.

212. Lajczak-McGinley NK, Porru E, Fallon CM, et al. The secondary bile acids, ursodeoxycholic acid and lithocholic acid, protect against intestinal inflammation by inhibition of epithelial apoptosis. *Physiol Rep*. 2020 Jun;8 (12): e14456.
213. Oligschlaeger Y, Yadati T, Houben T, Condello Oliván CM, Shiri-Sverdlov R. Inflammatory Bowel Disease: A Stressed "Gut/Feeling". *Cells*. 2019 Jun 30;8(7):659.
214. Pittayanon R, Lau JT, Leontiadis GI, et al. Differences in Gut Microbiota in Patients With vs Without Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2020 Mar; 158 (4): 930-946.e1.
215. Clinical Review Report: adalimumab (Humira) [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016 Apr. APPENDIX 5, Validity of Outcome Measures. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539018/>
216. Zeidler HK. Psoriatic Spondylitis: A Disease Manifestation in Debate: Evidences to Know for the Clinical Rheumatologist. *J Clin Rheumatol*. 2022 Jan 1; 28 (1): 38-43.
217. Рішко МВ, Прилипко ЛБ, Кедик АВ, Лазур ЯВ. Діагностичні критерії ревматологічних захворювань. Методичні рекомендації. Ужгород; 2022: 39 с.
218. Ziade N, Bou Absi M, Baraliakos X. Peripheral spondyloarthritis and psoriatic arthritis sine psoriase: are we dealing with semantics or clinically meaningful differences? *RMD Open*. 2022; 8: e002592.
219. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 638 від 10.09.2014 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті».
220. Варваринець АВ, Чопей ВІ. Структура та частота позакишкових проявів неспецифічного виразкового коліту серед пацієнтів Закарпатської області. Україна. Здоров'я нації. 2016; №1-2 (37-38): С. 37—41.
221. Варваринець АВ, Чубірко КІ, Чопей ІВ. Клініко-ендоскопічна ефективність застосування ведолізумабу у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом. *Wiadomosci Lekarskie*. 2018; LXXI (2): 346—349.

222. Varvaynets AV, Beliayev VD, Hechko MM, Kurakh AV. Ocular lesions in patients with ulcerative colitis. *Wiad Lek.* 2024; 77 (3): 445-449.
223. Нірода AI, Братасюк AM, Чопей ІВ, Чубірко КІ, Варваринець АВ. Сучасні ендоскопічні та морфологічні критерії діагностики неспецифічного виразкового коліту. В: Матеріали 70-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ. Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги; 2016. Ужгород: РІК-У; 2016 с. 29-30.
224. Varvaynets AV. Specifics of barrier function impairment of the large intestine in patients with ulcerative collitis and joint damage. *Wiadomosci Lekarskie.* 2024; 77 (10): 1989-1995.
225. Варваринець АВ. Особливості діагностики зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у хворих на неспецифічний виразковий коліт у поєднанні із хронічним панкреатитом. *Проблеми клінічної педіатрії.* 2024; 3 (65): 49-55.
226. Варваринець А.В. Вітамін Д та його роль у формуванні вродженого імунітету та виникненні запальних захворювань кишківника: Матеріали 74-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ. Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги; 2020. Ужгород: РІК-У; 2020 с. 13.
227. Варваринець АВ, Чопей ВІ. Зміна лабораторних показників у хворих на неспецифічний виразковий коліт, які отримують біологічну терапію. *Україна. Здоров'я нації.* 2015; 1 (33): 92—96.
228. Varvaynets AV, Chubirko KI, Chohey IV, Hnepa YaY, Kurakh AV. Comparison of the effects of tofacitinib and adalimumab on transclonoscopic pH and calprotectin levels in patients with ulcerative colitis. *Wiadomosci Lekarskie.* 2020; LXXIII (3): 441—443.
229. Варваринець АВ, Чопей ІВ, Чубірко КІ. Вплив біологічної терапії у хворих з неспецифічним виразковим колітом при супутньому ураженні суглобів. *Україна. Здоров'я нації.* 2020; 3/1 (61): 152—156.
230. Varvaynets AV, Chohey IV, Chubirko KI, Kurakh AV, Voronych VM, Skrypynets YP. Effect of prolonged treatment with biological therapy in patients with

- ulcerative colitis with concomitant joint damage. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021;74 (4): 977-980. PMID: 34156015.
231. Гряділь ТІ, Варваринець АВ. Ендоскопічна оцінка ефективності дії біологічно активної терапії при неспецифічного виразковому коліті: Матеріали 70-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ. Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги; 2016. Ужгород: РІК-У; 2016 с. 47-48.
 232. Варваринець А.В. Вивчення імунологічного статусу у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом: Матеріали 71-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ. Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги; 2017. Ужгород: РІК-У; 2017 с. 36.
 233. Варваринець АВ, Чопей ІВ, Чубірко КІ. Вплив адаліумабу при супутньому суглобовому синдромі у хворих з неспецифічним виразковим коліто: Матеріали 75-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ. Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги; 2021. Ужгород: РІК-У; 2021 с. 59.
 234. Varvarynets AV. Effects of biological therapy on quality of life and psychoemotional status of patients with ulcerative colitis. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021;74 (10): 2610-2613. PMID: 34923466.
 235. Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW, Weel AEAM. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017 May 1; 11 (5): 631-642.
 236. Khan R, Kuenzig ME, Benchimol EI. Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2023 Sep; 52 (3): 483-496.
 237. Patel RS, Rohit Reddy S, et al. Cardiovascular Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Pathogenesis and Management of Pericarditis. *Cureus*. 2021 Mar 20; 13 (3): e14010.

238. Haskey N, Estaki M, Ye J, et al. A Mediterranean Diet Pattern Improves Intestinal Inflammation Concomitant with Reshaping of the Bacteriome in Ulcerative Colitis: A Randomised Controlled Trial. *J Crohns Colitis*. 2023 Nov 8; 17 (10): 1569-1578.
239. Yang BR, Choi NK, Kim MS, et al. Prevalence of extraintestinal manifestations in Korean inflammatory bowel disease patients. *PLoS One*. 2018 Jul 10; 13 (7): e0200363.
240. Jang HJ, Kang B, Choe BH. The difference in extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease for children and adults. *Transl Pediatr*. 2019 Jan; 8 (1): 4-15.
241. Greuter T, Rieder F, Kucharzik T, et al. Emerging treatment options for extraintestinal manifestations in IBD. *Gut*. 2021 Apr;70 (4): 796-802.
242. Jansen FM, Vavricka SR, den Broeder AA, de Jong EM, Hoentjen F, van Dop WA. Clinical management of the most common extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease focused on the joints, skin and eyes. *United European Gastroenterol J*. 2020 Nov; 8 (9): 1031-1044.
243. Hung YT, Le PH, Kuo CJ, et al. The Temporal Relationships and Associations between Cutaneous Manifestations and Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Clin Med*. 2021 Mar 22; 10 (6): 1311.
244. Сірчак ЄС, Корнаш ВВ, Устич ОВ. Натрійуретичний пептид – ранній маркер ураження нирок у хворих при неспецифічному виразковому коліті та синдромі подразненої товстої кишки у поєднанні з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2024; 4 (57); 131-137.
245. Сірчак ЄС, Корнаш ВВ, Устич ОВ, Росола ТФ, Заячук ІП. Рання діагностика ураження нирок у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та неспецифічний виразковий коліт. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2024; 2 (64): 84-90.
246. Halfvarson J, Brislawn CJ, Lamendella R, et al. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol*. 2017 Feb 13; 2: 17004.

247. Leber A, Hontecillas R, Tubau-Juni N, Zoccoli-Rodriguez V, Abedi V, Bassaganya-Riera J. NLRX1 Modulates Immunometabolic Mechanisms Controlling the Host-Gut Microbiota Interactions during Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 2018 Feb 26; 9: 363.
248. Lee M, Chang EB. Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome- Searching the Crime Scene for Clues. *Gastroenterology*. 2021 Jan; 160 (2): 524-537.
249. Shapiro JM, de Zoete MR, Palm NW, et al. Immunoglobulin A Targets a Unique Subset of the Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *Cell Host Microbe*. 2021 Jan 13; 29 (1): 83-93.e3.
250. Kang B, Alvarado LJ, Kim T, et al. Commensal microbiota drive the functional diversification of colon macrophages. *Mucosal Immunol*. 2020 Mar; 13 (2): 216-229.
251. Faggiani I, Fanizza J, D'Amico F, Allocca M, Zilli A, Parigi TL, Barchi A, Danese S, Furfaro F. Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Biomedicines*. 2024; 12 (8): 1839.
252. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *J Crohns Colitis* 2019; 13: 541–554.
253. Дідик ОК, Чернявський ВВ, Шипулін ВП. Взаємозв'язок між рівнем зонуліну й показниками вуглеводного обміну в пацієнтів з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки в поєднанні із цукровим діабетом 2-го типу. *Гастроентерологія*. 2023; 3 (57): 154-158.
254. Muniz Pedrego DA, Chen J, Hillmann B, et al. An Increased Abundance of Clostridiaceae Characterizes Arthritis in Inflammatory Bowel Disease and Rheumatoid Arthritis: A Cross-sectional Study. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25 :902–913.
255. Breban M, Tap J, Leboime A, et al. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1614–1622
256. Tito RY, Cypers H, Joossens M, et al. Brief Report: Dialister as a Microbial Marker of Disease Activity in Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 114–121.

257. Szymanska E, Szymanska S, Dadalski M, Kierkus J. Biological markers of disease activity in inflammatory bowel diseases. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2023;18 (2): 141-147.
258. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res*. 2020 Jan 31; 9: F1000 Faculty Rev-69.
259. Дідик ОК, Чернявський ВВ. Взаємозв'язок між концентрацією зонуліну та показниками ліпідного обміну в пацієнтів із метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу. *Сучасна гастроентерологія*. 2023; 5: 5-9.
260. Сірчак ЄС, Марошан МТ, Поляк МА. Зміна рівня зонуліну та можливості його корекції у хворих на цироз печінки та печінкову енцефалопатію після COVID-19. *Гастроентерологія*. 2024; 1 (58): 31-38.
261. Zak-Golab A, Kocelak P, Aptekorz M Gut Microbiota, Microinflammation, Metabolic Profile, and Zonulin Concentration in Obese and Normal Weight Subjects. Hindawi Publishing Corporation. *International Journal of Endocrinology*. 2013; Article ID 674106: 9 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/674106>
262. Дідик О, Чернявський В. Кореляційні зв'язки між рівнем зонуліну, лептину та антропометричними показниками у пацієнтів з метаболічно-асоційованою жировою хворобою печінки у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу. *Сімейна Медицина. Європейські практики*. 2023; 3: 50-54.
263. Ural DA Zonulin as a Noninvasive Selected Biomarker of Gut Barrier Function Identify and Debug Calves Suffering from Diarrhea. *International Journal of Veterinary and Animal*. 2022; 5 (3): 159-161.
264. Стегура АВ, Сірчак ЄС. Зонулін – ефективний біомаркер для діагностики уражень кишечника у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки при COVID-19. *Сучасна гастроентерологія*. 2024; 3 (137): 31-38.
265. Wang X, Memon AA, Palmér K. et al. The association of zonulin-related proteins with prevalent and incident inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2022; 22: 3.

266. Caviglia GP, Dughera F, Ribaldone DG, Rosso C, Abate ML, Pellicano R, Bresso F, Smedile A, Saracco GM, Astegiano M. Serum zonulin in patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Minerva Med.* 2019 Apr; 110 (2): 95-100.

ДОДАТКИ

Додаток А. Список опублікованих праць здобувачки за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації

Наукові праці, в яких відображено основні наукові результати дисертації:

1. Варваринець АВ, Чопей ІВ. Зміна лабораторних показників у хворих на неспецифічний виразковий коліт, які отримують біологічну терапію. Україна. Здоров'я нації. 2015; 1 (33): 92—96. **(наукове фахове видання України)**

http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILE=&2_S21STR=Uzn_2015_1_19

(Здобувачка самостійно проводила клініко-лабораторне обстеження тематичних хворих, статистичну обробку результатів проведеного лікування, аналіз отриманих даних).

Внесок співавторів: Варваринець АВ – 70,0 %, Чопей ІВ – 30,0 %.

2. Варваринець АВ, Чопей ІВ. Структура та частота позакишкових проявів неспецифічного виразкового коліту серед пацієнтів Закарпатської області. Україна. Здоров'я нації. 2016; №1-2 (37-38): С. 37—41. **(наукове фахове видання України)**

http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILE=&2_S21STR=Uzn_2015_1_19

(Здобувачка самостійно проводила клініко-лабораторне обстеження тематичних хворих, статистичну обробку результатів проведеного лікування, аналіз отриманих даних).

Внесок співавторів: Варваринець АВ – 70,0 %, Чопей ІВ – 30,0 %.

3. Варваринець АВ, Чубірко КІ, Чопей ІВ. Клініко-ендоскопічна ефективність застосування ведолізумабу у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом. Wiadomosci Lekarskie. 2018; LXXI (2): 346—349. **(Іноземне видання, Scopus)**

<https://dspace.uzhnu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/37921742-0b13-4fa4-8cd4-d3bf88cdfcd9/content>

(Здобувачка самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження тематичних хворих, статистичну обробку результатів, підготовку статті до друку).

Внесок співавторів: Варваринець АВ – 60,0 %, Чубірко КІ – 20,0 %, Чопей ІВ – 20,0 %.

4. Varvrynets AV, Chubirko KI, Chohey IV, Hnepa YaY, Kurakh AV. Comparison of the effects of tofacitinib and adalimumab on transclonoscopic pH and calprotectin levels in patients with ulcerative colitis. Wiadomosci Lekarskie. 2020; LXXIII (3): 441—443. **(Іноземне видання, Scopus)**

DOI: 10.36740/WLek202003105

<https://dspace.uzhnu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/dec46bdf-9e2d-4b38-86aa-f20f0b55f485/content>

(Здобувачка самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження тематичних хворих, статистичну обробку результатів, підготовку статті до друку).

Внесок співавторів: Varvrynets AV – 60,0 %, Chubirko KI – 10,0 %, Chohey IV – 10,0 %, Hnepa YaY – 10,0 %, Kurakh AV – 10,0 %.

5. Варваринець АВ, Чопей ІВ, Чубірко КІ. Вплив біологічної терапії у хворих з неспецифічним виразковим колітом при супутньому ураженні суглобів. Україна. Здоров'я нації. 2020; 3/1 (61): 152—156. **(наукове фахове видання України)**

DOI: <https://doi.org/10.24144/2077-6594.3.2.2020.213726>

<http://healty-nation.uzhnu.edu.ua/article/view/213726>

(Здобувачка самотійно проводила підбір та клініко-лабораторне обстеження хворих, статистичну обробку отриманих даних, підготовку статті до друку).

Внесок співавторів: Варваринець АВ – 60,0 %, Чопей ІВ – 20,0 %, Чубірко КІ – 20,0 %.

6. Varvarynets AV, Chohey IV, Chubirko KI, Kurakh AV, Voronych VM, Skrypynets YP. Effect of prolonged treatment with biological therapy in patients with ulcerative colitis with concomitant joint damage. Wiadomosci Lekarskie. 2021;74 (4): 977-980. PMID: 34156015. **(Іноземне видання, Scopus)**

DOI: 10.36740/WLek202104131

<https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202104131.pdf>

(Здобувачка самотійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження тематичних хворих, статистичну обробку результатів, підготовку статті до друку).

Внесок співавторів: Varvarynets AV – 65,0 %, Chohey IV – 10,0 %, Chubirko KI – 10,0 %, Kurakh AV – 5,0 %, Voronych VM – 5,0 %, Skrypynets YP – 5,0 %.

7. Varvarynets AV. Effects of biological therapy on quality of life and psychoemotional status of patients with ulcerative colitis. Wiadomosci Lekarskie. 2021;74 (10): 2610-2613. PMID: 34923466. **(Іноземне видання, Scopus)**

DOI: 10.36740/WLek202110215

<https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek2021102.pdf>

8. Varvarynets AV, Beliaev VD, Hechko MM, Kurakh AV. Ocular lesions in patients with ulcerative colitis. Wiadomosci Lekarskie. 2024; 77 (3): 445-449. **(Іноземне видання, Scopus)**

DOI: 10.36740/WLek202403111

<https://dspace.uzhnu.edu.ua/bitstreams/31c32f1f-835f-40c1-9859-94043a3dac1e/download>

(Здобувачка самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження тематичних хворих, статистичну обробку результатів, підготовку статті до друку).

Внесок співавторів: Varvrynets AV – 70,0 %, Beliyev VD – 20,0 %, Hechko MM – 5,0 %, Kurakh AV – 5,0 %.

9. Varvrynets AV. Specifics of barrier function impairment of the large intestine in patients with ulcerative colitis and joint damage. Wiadomosci Lekarskie. 2024; 77 (10): 1989-1995. **(Іноземне видання, Scopus)**

DOI: 10.36740/WLek/195166. PMID: 39661892.

<https://www.wiadoscilekarskie.pl/pdf-195166-117361?filename=Specifics%20of%20barrier.pdf>

10. Варваринець АВ. Особливості діагностики зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у хворих на неспецифічний виразковий коліт у поєднанні із хронічним панкреатитом. Проблеми клінічної педіатрії. 2024; 3 (65): 49-55. **(наукове фахове видання України)**

DOI: 10.24144/1998-6475.2024.66.49-55

<https://dspace.uzhnu.edu.ua/server/api/core/bitstreams/b7153b6e-1fcd-465e-b734-021f38b8a09f/content>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Нірода АІ, Братасюк АМ, Чопей ІВ, Чубірко КІ, **Варваринець АВ.** Сучасні ендоскопічні та морфологічні критерії діагностики неспецифічного виразкового коліту. В: Матеріали 70-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ. Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги; 2016. Ужгород: РІК-У; 2016 с. 29-30.

<https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/7872>

(Здобувачка самостійно проводила огляд та аналіз даних літератури, написання та підготовку тез до друку).

Внесок співавторів: Нірода АІ – 5,0 %, Братасюк АМ – 5,0 %, Чопей ІВ – 10,0 %, Чубірко КІ – 10,0 %, Варваринець АВ – 70,0 %.

2. Гряділь ТІ, **Варваринець АВ**. Ендоскопічна оцінка ефективності дії біологічно активної терапії при неспецифічного виразковому коліті: Матеріали 70-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ. Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги; 2016. Ужгород: РІК-У; 2016 с. 47-48.

<https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/8153>

(Здобувачка самотійно проводила огляд та аналіз даних літератури, написання та підготовку тез до друку)

Внесок співавторів: Варваринець АВ – 80,0 %, Гряділь ТІ – 20,0 %.

3. **Варваринець АВ**. Вивчення імунологічного статусу у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом: Матеріали 71-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ. Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги; 2017. Ужгород: РІК-У; 2017 с. 36.

<https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/12896>

4. **Варваринець АВ**. Вітамін Д та його роль у формуванні вродженого імунітету та виникненні запальних захворювань кишківника: Матеріали 74-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ. Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги; 2020. Ужгород: РІК-У; 2020 с. 13.

<https://dspace.uzhnu.edu.ua/items/36a12610-1dd3-4571-81e4-4bcd82dbea28>

5. **Варваринець АВ**, Чопей ІВ, Чубірко КІ. Вплив адалімумабу при супутньому суглобовому синдромі у хворих з неспецифічним виразковим коліто: Матеріали 75-ї підсумкової наукової конференції професорсько-викладацького складу УжНУ.

Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської допомоги; 2021. Ужгород: РІК-У; 2021 с. 59.

<https://dspace.uzhnu.edu.ua/items/f8c3cd2b-7127-459e-8e37-44f72b51440c>

(Здобувачка самостійно проводила підбір, клініко-лабораторне обстеження тематичних хворих, статистичну обробку результатів, написання та підготовку тез до друку).

Внесок співавторів: Варваринець АВ – 60,0 %, Чопей ІВ – 20,0 %, Чубірко КІ – 20,0 %.

Додаток Б. Акти впровадження.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ЗАВІДУВАЧ КАФЕДРИ
ВНУТРІШНЬОЇ ТА СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ
З КУРСАМИ ІНСТРУМЕНТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ

к. мед. н., доц. Ксенія ЧУБІРКО
«29» червня 2026 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** використання результатів наукових публікацій щодо особливостей діагностики та лікування позакишкових проявів у хворих на неспецифічний виразковий коліт у науково-педагогічному процесі.

2. **Установа-розробник, автор:** ДВНЗ «Ужгородський національний університет», навчально-науковий інститут післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра внутрішньої та сімейної медицини з курсами інструментальної діагностики. Науковий керівник — доктор медичних наук, професор Чопей Іван Васильович. Автор — Варваринець Антоніна Василівна, 88000, Україна, м. Ужгород, пл. Народна, 3.

3. **Джерела інформації:**

1. Варваринець АВ, Чопей ВІ. Структура та частота позакишкових проявів неспецифічного виразкового коліту серед пацієнтів Закарпатської області. Україна. Здоров'я нації. 2016; №1-2 (37-38). С. 37—41.

2. Варваринець АВ, Чопей ІВ, Чубірко КІ. Вплив біологічної терапії у хворих з неспецифічним виразковим колітом при супутньому ураженні суглобів. Україна. Здоров'я нації. 2020; 3/1 (61). 152—156

3. Varvanyets AV, Chopey IV, Chubirko KI, Kurakh AV, Voronych VM, Skrypnyets YP. Effect of prolonged treatment with biological therapy in patients with ulcerative colitis with concomitant joint damage. Wiadomości Lekarskie. 2021;74 (4): 977-980. PMID: 34156015.

4. **Термін впровадження:** січень 2026 року – червень 2026 року.

5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра внутрішньої та сімейної медицини з курсами інструментальної діагностики навчально-наукового інституту післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

6. **Ефективність впровадження та критеріями, висловленими в джерелах інформації, визначених у п. 3:**

Результати наукових публікацій впроваджено у науково-педагогічний процес при викладанні міждисциплінарних питань педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, гастроентерології, ожиріння, *Helicobacter pylori*-асоційованих станів, метаболічних порушень та коморбідної патології органів травлення.

У навчальний процес включено положення щодо клінічних особливостей перебігу позакишкових проявів у хворих із виразковим колітом, функціонального стану підшлункової залози, антропометричних показників та результатів інструментального обстеження у виборі діагностичної й лікувальної тактики.

У практичні заняття, семінарські заняття, клінічні розбори та матеріали для самостійної роботи здобувачів освіти впроваджено алгоритм комплексної оцінки пацієнта з виразковим колітом, який передбачає аналіз типових і позакишкових проявів, індексу маси тіла, функціонального стану підшлункової залози, результатів колоноскопії

У навчальний процес впроваджено підходи до диференційованого лікування хворих на виразковий коліт. Здобувачам освіти запропоновано клінічні ситуаційні завдання щодо вибору лікувальної тактики у пацієнтів з НВК, оцінки показань до біологічної терапії, а також немедикаментозної корекції способу життя.

Впровадження зазначених матеріалів сприяє підвищенню якості підготовки здобувачів освіти, формуванню клінічного мислення щодо ведення пацієнтів із НВК, удосконаленню навичок інтерпретації результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження, а також поглибленню розуміння персоналізованого підходу до діагностики та лікування хворих із НВК.

7. Область застосування:

А) лікувально-профілактична робота

Б) науково-педагогічний процес ✓

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальна за впровадження

ЗАВІДУВАЧКА КАФЕДРИ

ВНУТРІШНЬОЇ ТА СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

З КУРСАМИ ІНСТРУМЕНТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ



д-р мед.н., доц. Ксенія ЧУБІРКО



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР
 КНП «ЦЕНТР ЛЕГЕНЕВИХ ХВОРОБ» ЗОР
 Тарасиль СКРИП
 « 24 » червня 2026 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиції для впровадження: підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на неспецифічний виразковий коліт шляхом комплексної клініко-інструментальної оцінки, та застосування диференційованих лікувальних підходів.

2. Установа-розробник, автор: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», навчально-науковий інститут післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра внутрішньої та сімейної медицини з курсами інструментальної діагностики. Науковий керівник — доктор медичних наук, професор Чопей Іван Васильович. Автор — Варваринець Антоніна Василівна. 88000, Україна, м. Ужгород, пл. Народна. 3.

3. Джерела інформації:

1. Варваринець АВ, Чопей ВІ. Зміна лабораторних показників у хворих на неспецифічний виразковий коліт, які отримують біологічну терапію. Україна. Здоров'я нації. 2015; 1 (33): 92—96.
2. Varvrynets AV, Chubirko KI, Chohey IV, Hnepa YaY, Kurakh AV. Comparison of the effects of tofacitinib and adalimumab on transcolonoscopic pH and calprotectin levels in patients with ulcerative colitis. Wiadomosci Lekarskie. 2020; LXXIII (3): 441-443
3. Varvrynets AV. Effects of biological therapy on quality of life and psychoemotional status of patients with ulcerative colitis. Wiadomosci Lekarskie. 2021;74 (10): 2610-2613. PMID: 34923466
4. Varvrynets AV. Specifics of barrier function impairment of the large intestine in patients with ulcerative colitis and joint damage. Wiadomosci Lekarskie. 2024; 77 (10): 1989-1995.

4. Термін впровадження: січень 2026 року – червень 2026 року.

5. Базова установа, яка проводить впровадження: КНП «Центр легеневих хвороб» ЗОР.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації, зазначених у п. 3:

У лікувально-профілактичну роботу впроваджено комплексний підхід до ведення хворих на виразковий коліт який передбачає оцінку клінічних проявів зовнішньо-секреторної недостатності підшлункової залози, типових і позакишкових симптомів, антропометричних показників, функціонального стану підшлункової залози та результатів інструментального обстеження.

У практичній роботі рекомендовано використовувати колоноскопію для оцінки ступеня ураження слизової оболонки кишківника, показників зонуліну та альфа-антитрипсину для оцінки ступеню ураження бар'єрної функції кишківника.

У лікувальний процес впроваджено диференційований підхід до терапії згідно з чинними клінічними рекомендаціями з подальшим продовженням біологічної терапії та рекомендовано комплексне лікування із застосуванням на фоні модифікації способу життя, корекції маси тіла.

Впровадження зазначених підходів сприяє покращенню діагностики позакишкових проявів у пацієнтів із НВК, уточненню клінічного варіанту перебігу захворювання, індивідуалізації лікувальної тактики, підвищенню ефективності терапії, зменшенню вираженості клінічних проявів захворювання та покращенню результатів лікування.

7. Область застосування:

А) лікувально-профілактична робота ✓

Б) науково-педагогічний процес

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР

КНП «ЦЕНТР ЛЕГЕНЕВИХ ХВОРОБ» ЗОР



Василь СКРИП

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ЗАВІДУВАЧ КАФЕДРИ
ПЕДІАТРІЇ З ДИТЯЧИМИ ІНФЕКЦІЙНИМИ ХВОРОБАМИ
МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ
к.мед.н., доц. Адріан ТОМЕЙ
«29» __червня__ 2026 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції для впровадження:** використання результатів наукових публікацій щодо особливостей діагностики та лікування позакишкових проявів у хворих на неспецифічний виразковий коліт у науково-педагогічному процесі.

2. **Установа-розробник, автор:** ДВНЗ «Ужгородський національний університет», навчально-науковий інститут післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра внутрішньої та сімейної медицини з курсами інструментальної діагностики. Науковий керівник — доктор медичних наук, професор Чопей Іван Васильович. Автор — Варваринець Антоніна Василівна. 88000, Україна, м. Ужгород, пл. Народна, 3.

3. **Джерела інформації:**

1. Варваринець АВ, Чопей ВІ. Структура та частота позакишкових проявів неспецифічного виразкового коліту серед пацієнтів Закарпатської області. Україна. Здоров'я нації. 2016; №1-2 (37-38): С. 37—41.

2. Варваринець АВ, Чопей ІВ, Чубірко КІ. Вплив біологічної терапії у хворих з неспецифічним виразковим колітом при супутньому ураженні суглобів. Україна. Здоров'я нації. 2020; 3/1 (61): 152—156

3. Varvarets AV, Chohey IV, Chubirko KI, Kurakh AV, Voronych VM, Skrypynets YP. Effect of prolonged treatment with biological therapy in patients with ulcerative colitis with concomitant joint damage. Wiadomosci Lekarskie. 2021;74 (4): 977-980. PMID: 34156015.

4. **Термін впровадження:** січень 2026 року – червень 2026 року.

5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра педіатрії з дитячими інфекційними хворобами медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації, зазначених у п. 3:**

Результати наукових публікацій впроваджено у науково-педагогічний процес при викладанні міждисциплінарних питань педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, гастроентерології, ожиріння, *Helicobacter pylori*-асоційованих станів, метаболічних порушень та коморбідної патології органів травлення.

У навчальний процес включено положення щодо клінічних особливостей перебігу позакишкових проявів у хворих із виразковим колітом, функціонального стану підшлункової залози, антропометричних показників та результатів інструментального обстеження у виборі діагностичної й лікувальної тактики.

У практичні заняття, семінарські заняття, клінічні розбори та матеріали для самостійної роботи здобувачів освіти впроваджено алгоритм комплексної оцінки пацієнта з виразковим колітом, який передбачає аналіз типових і позакишкових проявів, індексу маси тіла, функціонального стану підшлункової залози, результатів колоноскопії.

У навчальний процес впроваджено підходи до диференційованого лікування хворих на виразковий коліт. Здобувачам освіти запропоновано клінічні ситуаційні завдання щодо вибору лікувальної тактики у пацієнтів з НВК, оцінки показань до біологічної терапії, а також немедикаментозної корекції способу життя.

Впровадження зазначених матеріалів сприяє підвищенню якості підготовки здобувачів освіти, формуванню клінічного мислення щодо ведення пацієнтів із НВК, удосконаленню навичок інтерпретації результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження, а також поглибленню розуміння персоналізованого підходу до діагностики та лікування хворих із НВК.

7. Область застосування:

А) лікувально-профілактична робота

Б) науково-педагогічний процес ✓

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальна за впровадження

ЗАВІДУВАЧ КАФЕДРИ

ПЕДІАТРІЇ З ДИТЯЧИМИ ІНФЕКЦІЙНИМИ ХВОРОБАМИ

МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ



к.мед.н., доц. Адріан ТОМЕЙ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ЗАВІДУВАЧ КАФЕДРИ
ПРОПЕДВТИКИ ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ
МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ

д.мед.н., проф. Єлизавета СІРЧАК
«29» червня 2026 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиції для впровадження: використання результатів наукових публікацій щодо особливостей діагностики та лікування позакишкових проявів у хворих на неспецифічний виразковий коліт у науково-педагогічному процесі.

2. Установа-розробник, автор: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», навчально-науковий інститут післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра внутрішньої та сімейної медицини з курсами інструментальної діагностики. Науковий керівник — доктор медичних наук, професор Чопей Іван Васильович. Автор — Варваринець Антоніна Василівна. 88000, Україна, м. Ужгород, пл. Народна, 3.

3. Джерела інформації:

1. Варваринець АВ, Чопей ВІ. Структура та частота позакишкових проявів неспецифічного виразкового коліту серед пацієнтів Закарпатської області. Україна. Здоров'я нації. 2016; №1-2 (37-38): С. 37—41.

2. Варваринець АВ, Чопей ІВ, Чубірко КІ. Вплив біологічної терапії у хворих з неспецифічним виразковим колітом при супутньому ураженні суглобів. Україна. Здоров'я нації. 2020; 3/1 (61): 152—156

3. Varvarenets AV, Chohey IV, Chubirko KI, Kurakh AV, Voronich VM, Skrypynets YP. Effect of prolonged treatment with biological therapy in patients with ulcerative colitis with concomitant joint damage. Wiadomosci Lekarskie. 2021;74 (4): 977-980. PMID: 34156015.

4. Термін впровадження: січень 2026 року — червень 2026 року.

5. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації, зазначених у п. 3:

Результати наукових публікацій впроваджено у науково-педагогічний процес при викладанні міждисциплінарних питань педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, гастроентерології, ожиріння, *Helicobacter pylori*-асоційованих станів, метаболічних порушень та коморбідної патології органів травлення.

У навчальний процес включено положення щодо клінічних особливостей перебігу позакишкових проявів у хворих із виразковим колітом, функціонального стану підшлункової залози, антропометричних показників та результатів інструментального обстеження у виборі діагностичної й лікувальної тактики.

У практичні заняття, семінарські заняття, клінічні розбори та матеріали для самостійної роботи здобувачів освіти впроваджено алгоритм комплексної оцінки пацієнта з виразковим колітом, який передбачає аналіз типових і позакишкових проявів, індексу маси тіла, функціонального стану підшлункової залози, результатів колоноскопії.

У навчальний процес впроваджено підходи до диференційованого лікування хворих на виразковий коліт. Здобувачам освіти запропоновано клінічні ситуаційні завдання щодо вибору лікувальної тактики у пацієнтів з НВК, оцінки показань до біологічної терапії, а також немедикаментозної корекції способу життя.

Впровадження зазначених матеріалів сприяє підвищенню якості підготовки здобувачів освіти, формуванню клінічного мислення щодо ведення пацієнтів із НВК, удосконаленню навичок інтерпретації результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження, а також поглибленню розуміння персоналізованого підходу до діагностики та лікування хворих із НВК.

7. Область застосування:

А) лікувально-профілактична робота

Б) науково-педагогічний процес ✓

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальна за впровадження

ЗАВІДУВАЧКА КАФЕДРИ

ПРОПЕДЕВТИКИ ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ

МЕДИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ

д.мед.н., проф. Єлизавета СІРЧАК

**КНП «ЗАКАРПАТСЬКИЙ ОБЛАСНИЙ КЛІНІЧНИЙ ЦЕНТР
КАРДІОЛОГІЇ ТА КАРДІОХІРУРГІЇ» ЗОР**

29

2026 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиції для впровадження: підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на неспецифічний виразковий коліт шляхом комплексної клініко-інструментальної оцінки, та застосування диференційованих лікувальних підходів.

2. Установа-розробник, автор: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», навчально-науковий інститут післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра внутрішньої та сімейної медицини з курсами інструментальної діагностики. Науковий керівник — доктор медичних наук, професор Чопей Іван Васильович. Автор — Варваринець Антоніна Василівна. 88000, Україна, м. Ужгород, пл. Народна, 3.

3. Джерела інформації:

1. Варваринець АВ, Чопей ВІ. Зміна лабораторних показників у хворих на неспецифічний виразковий коліт, які отримують біологічну терапію. Україна. Здоров'я нації. 2015; 1 (33): 92—96.
2. Varvrynets AV, Chubirko KI, Chohey IV, Hnepa YaY, Kurakh AV. Comparison of the effects of tofacitinib and adalimumab on transcolonoscopic pH and calprotectin levels in patients with ulcerative colitis. Wiadomosci Lekarskie. 2020; LXXIII (3): 441—443.
3. Varvrynets AV. Effects of biological therapy on quality of life and psychoemotional status of patients with ulcerative colitis. Wiadomosci Lekarskie. 2021;74 (10): 2610-2613. PMID: 34923466
4. Varvrynets AV. Specifics of barrier function impairment of the large intestine in patients with ulcerative colitis and joint damage. Wiadomosci Lekarskie. 2024; 77 (10): 1989-1995.

4. Термін впровадження: січень 2026 року – червень 2026 року.

5. Базова установа, яка проводить впровадження: КНП «Закарпатський обласний клінічний центр кардіології та кардіохірургії» ЗОР.

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації, зазначених у п. 3:

У лікувально-профілактичну роботу впроваджено комплексний підхід до ведення хворих на виразковий коліт який передбачає оцінку клінічних проявів зовнішньо-секреторної недостатності підшлункової залози, типових і позакишкових симптомів, антропометричних показників, функціонального стану підшлункової залози та результатів інструментального обстеження.

У практичній роботі рекомендовано використовувати колоноскопію для оцінки ступеня ураження слизової оболонки кишківника, показників зонуліну та альфа-антитрипсину для оцінки ступеню ураження бар'єрної функції кишківника.

У лікувальний процес впроваджено диференційований підхід до терапії згідно з чинними клінічними рекомендаціями з подальшим продовженням біологічної терапії та рекомендовано комплексне лікування із застосуванням на фоні модифікації способу життя, корекції маси тіла.

Впровадження зазначених підходів сприяє покращенню діагностики позакишкових проявів у пацієнтів із ПБК, уточненню клінічного варіанту перебігу захворювання, індивідуалізації лікувальної тактики, підвищенню ефективності терапії, зменшенню вираженості клінічних проявів захворювання та покращенню результатів лікування.

7. Область застосування:

А) лікувально-профілактична робота ✓

Б) науково-педагогічний процес

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження

Відповідальний за впровадження

Медичний директор, к.мед.н., доцент



Тарас ЧЕНДЕЙ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ДИРЕКТОР
КНП «УЖГОРОДСЬКА МІСЬКА
БАГАТОПРОФІЛЬНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ»

ГОЛУБ
«29 » червня 2026 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиції для впровадження: підвищення ефективності діагностики та лікування хворих на неспецифічний виразковий коліт шляхом комплексної клініко-інструментальної оцінки, та застосування диференційованих лікувальних підходів.

2. Установа-розробник, автор: ДВНЗ «Ужгородський національний університет», навчально-науковий інститут післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра внутрішньої та сімейної медицини з курсами інструментальної діагностики. Науковий керівник — доктор медичних наук, професор Чопей Іван Васильович. Автор — Варваринець Антоніна Василівна. 88000, Україна, м. Ужгород, пл. Народна, 3.

3. Джерела інформації:

1. Варваринець АВ, Чопей ВІ. Зміна лабораторних показників у хворих на неспецифічний виразковий коліт, які отримують біологічну терапію. Україна. Здоров'я нації. 2015; 1 (33): 92—96.
2. Varvarets AV, Chubirko KI, Chohey IV, Hnepa YaY, Kurakh AV. Comparison of the effects of tofacitinib and adalimumab on transcolonoscopic pH and calprotectin levels in patients with ulcerative colitis. Wiadomosci Lekarskie. 2020; LXXIII (3): 441—443
3. Varvarets AV. Effects of biological therapy on quality of life and psychoemotional status of patients with ulcerative colitis. Wiadomosci Lekarskie. 2021;74 (10): 2610-2613. PMID: 34923466
4. Термін впровадження: січень 2026 року – червень 2026 року.

5. Базова установа, яка проводить впровадження: КНП «Ужгородська міська багатопрофільна клінічна лікарня».

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації, зазначених у п. 3:

У лікувально-профілактичну роботу впроваджено комплексний підхід до ведення хворих на виразковий коліт який передбачає оцінку клінічних проявів зовнішньо-секреторної недостатності підшлункової залози, типових і позакишкових симптомів, антропометричних показників, функціонального стану підшлункової залози та результатів інструментального обстеження.

У практичній роботі рекомендовано використовувати колоноскопію для оцінки ступеня ураження слизової оболонки кишківника, показників зонуліну та альфа-антитрипсину для оцінки ступеню ураження бар'єрної функції кишківника.

У лікувальний процес впроваджено диференційований підхід до терапії згідно з чинними клінічними рекомендаціями з подальшим продовженням біологічної терапії та рекомендовано комплексне лікування із застосуванням на фоні модифікації способу життя, корекції маси тіла.

Впровадження зазначених підходів сприяє покращенню діагностики позакишкових проявів у пацієнтів із НВК, уточненню клінічного варіанту перебігу захворювання, індивідуалізації

лікувальної тактики, підвищенню ефективності терапії, зменшенню вираженості клінічних проявів захворювання та покращенню результатів лікування.

7. Область застосування:

А) лікувально-профілактична робота ✓

Б) науково-педагогічний процес

Зауваження та пропозиції: не вносилися.

Відповідальний за впровадження

**ДИРЕКТОР КНП «УЖГОРОДСЬКА МІСЬКА
БАГАТОПРОФІЛЬНА КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ»**



Олег ГОЛУБ