

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Хайрнасова Аліна Володимирівна

УДК: 616.348-002.44-07-08:616.12-008.331.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**Малоінвазивні методи діагностики і оцінка ефективності лікування
пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом та супутньою
артеріальною гіпертензією**

Спеціальність: 222 Медицина
Галузь знань: 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
А.В. Хайрнасова

Науковий керівник:
Дорофєєв Андрій Едуардович, доктор медичних наук, професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Хайрнасова А.В. Малоінвазивні методи діагностики і оцінка ефективності лікування пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом та супутньою артеріальною гіпертензією. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – «Медицина». – Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, МОЗ України, Київ, 2025.

Дисертаційна робота присвячена вивченню патогенетичних механізмів зв'язку неспецифічного виразкового коліту та артеріальної гіпертензії, визначенню неінвазивних біомаркерів запалення та застосуванню ультразвукової діагностики в оцінці стану кишечника до та після лікування.

Неспецифічний виразковий коліт (НВК) — запальне захворювання кишечника (ЗЗК), яке рецидивує, характеризується ураженням слизової оболонки, починається дистально і може поширюватися в проксимальному напрямку, уражаючи всю товсту кишку. Захворюваність на НВК має віковий розподіл з основним піком початку у віці від 15 до 30 років та другим піком у віці від 50 до 70 років, що ускладнює своєчасність діагностики. У 2023 р. поширеність НВК в усьому світі оцінювалася в 5 млн випадків, та захворюваність зростає. Вважають, що НВК виникає у людей із генетичною схильністю після впливу чинників зовнішнього середовища, наявності вад кишкового епітеліального бар'єру, порушення цілісності слизового бар'єру кишечника, зміни мікробіоти та дисрегуляції імунної відповіді.

При ЗЗК виникає хронічне системне запалення, що призводить до ендотеліальної дисфункції, розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і артеріальної гіпертензії (АГ). У всьому світі більше ніж 1/4 населення має підвищений АТ, в результаті чого в цілому >1 млрд дорослих хворіють на АГ. В Україні на АГ хворіють понад 12,3 млн осіб.

Під нашим спостереженням перебувало 142 пацієнти, віком від 19 до 59 років (середній вік $40,2 \pm 11,7$ років). Чоловіків — 76 (53,5%), жінок — 66

(46,5%). У 96 (67,6%) з них при проведенні колоноскопії з біопсією встановлений діагноз НВК.

Фізикальне обстеження включало: загальний огляд пацієнтів, визначення частоти пульсу, артеріального тиску (АТ), температури тіла; огляд: шкірних покривів (стан та колір), (огляд) язика, слизової ротової порожнини, огляд та пальпацію передньої черевної стінки (виявлення ділянок болючості); визначення маси тіла та розрахунок індексу маси тіла.

У 95 (66,9%) обстежених при проведенні добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) виявлено АГ. Середні показники систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) в групі «НВК + АГ» сягали: $153,02 \pm 7,25$ мм рт. ст., $96,02 \pm 4,25$ мм рт. ст. відповідно. В групі «НВК без АГ», САТ становив $126,49 \pm 8,43$ мм рт. ст., ДАТ — $80,98 \pm 6,59$ мм рт. ст. В групі «АГ без НВК», САТ був $151,28 \pm 5,81$ мм рт. ст., ДАТ — $95,17 \pm 4,05$ мм рт. ст.

Таким чином сформовано три групи: «НВК + АГ» — 49 пацієнтів (34,5%); «НВК без АГ» — 47 пацієнтів (33,1%) та «АГ без НВК» — 46 пацієнтів (32,4%). Медіана віку в групі «НВК + АГ» становила 38 років [95% ДІ: 32 – 47 років], в групі «НВК без АГ» — 41 рік [95% ДІ: 35 – 43 роки] та в групі «АГ без НВК» — 40,5 років [95% ДІ: 34 – 49 років]. Відмінності між групами «НВК + АГ» і «АГ без НВК» та між групами «НВК без АГ» і «АГ без НВК» за віком були статистично не значимими ($p = 0,846$ та $p = 0,945$ відповідно). Контрольну групу склали 34 практично здорових добровольців, що не мали скарг з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), в яких при комплексному обстеженні НВК та АГ були виключені. Тривалість захворювання на НВК в групі «НВК + АГ» становила $5,34 \pm 4,30$ років, а в групі «НВК без АГ» — $3,30 \pm 2,58$ років.

При аналізі скарг та клінічної картини встановлено, що біль у животі, діарею, зменшення маси тіла, субфебрилітет відзначали у більшій кількості пацієнтів у групах «НВК + АГ» та «НВК без АГ» через наявність НВК і відсутність його у пацієнтів групи «АГ без НВК» ($p < 0,05$). Головний біль,

прискорене серцебиття, біль у грудях частіше відмічали в групах «НВК + АГ» та «АГ без НВК», що обумовлено наявністю АГ у цих двох групах і відсутністю у групі «НВК без АГ» ($p < 0,05$). Першочерговими симптомами, що вказують на підвищення АТ у пацієнтів з НВК, за даними опитування, були головний біль та серцебиття. Запаморочення зустрічалося в усіх групах майже з однаковою частотою, дещо частіше в групі пацієнтів з «НВК + АГ», що обумовлено наявністю коморбідної патології.

Ультразвукове дослідження ЕхоКГ з доплерографією хворих було проведене на ультразвуковому апараті “Vivid-7 Pro” (“General Electric”, США). Пацієнтам проводилася трансторакальна ЕхоКГ та доплерехокардіографія в одномірному (М) і двомірному (В) режимах. Ультразвукове дослідження магістральних артерій ший (МАШ) з доплерографією було проведене на ультразвуковому апараті Toshiba Aplio MX (Toshiba Medical Systems Corporation, Японія) з лінійним ультразвуковим датчиком 5–16 МГц. При визначенні УЗД параметрів МАШ судини досліджували у В-режимі з кольоровим доплерівським картуванням кровотоку.

Після консультацій гастроентеролога та кардіолога, було призначено огляд проктолога для проведення проктологічного огляду (огляд та пальпація перианальної ділянки, пальцьове дослідження, виконання огляду ректальним дзеркалом, ректосигмоскопії. У пацієнтів з клінічною картиною, що була характерна для НВК зміни слизової оболонки були характерними: слизова оболонка гіперемована, рихла, зерниста, визначалася набряклість з нальотами фібрину та ерозіями.

Надалі проводилися неінвазивні методи дослідження. За допомогою трансабдомінального ультразвукового дослідження (ТАУЗД) кишечника на апараті Toshiba Aplio MX з використанням конвексного 3–5 МГц та лінійного датчика 5–16 МГц оцінено стан кишки. При проведенні УЗД кишечника було оцінено товщину стінки кишечника (ТСК), збереження чи порушення пошарової структури стінки кишки, васкуляризація стінки кишечника, навколишні структури (жирова клітковина, лімфатичні вузли, наявність

вільної рідини вздовж кишечника). Міри центральної тенденції в групах, а саме медіана ТСК в групі «НВК + АГ» становила 7,9 мм [95% ДІ: 7,3 – 8,2 мм], в групі «НВК без АГ» — 6,2 мм [95% ДІ: 5,9 – 6,9 мм] та в групі «АГ без НВК» — 2,9 мм [95% ДІ: 2,8 – 3,0 мм]. Відмінності між групами «НВК + АГ» і «АГ без НВК» та між групами «НВК без АГ» і «АГ без НВК» за ТСК були статистично значущими ($p < 0,001$ для усіх порівнянь), що підтверджувало наявність у групах «НВК + АГ» та «НВК без АГ» НВК і відсутність його у пацієнтів групи «АГ без НВК». ТСК у пацієнтів, що хворіють на НВК і мають супутню АГ є статистично значимо більшою ніж у пацієнтів, що хворіють на НВК і не мають супутньої АГ.

Ендоскопічне дослідження кишечника залишається «золотим стандартом» діагностики НВК та відіграє провідну роль в оцінці активності захворювання. При ендоскопічному дослідженні бачили типову картину характерну для НВК у фазі загострення: дифузна еритема, пухкість слизової оболонки, петехії (геморагії), стертість нормального судинного рисунка, поверхневі дефекти різної протяжності й форми на великій площині, аж до десквамації слизової оболонки (зливні виразки), контактна або спонтанна кровоточивість різного ступеня вираженості, гнійний та фібринозний наліт. Гістологічне дослідження з морфологічною оцінкою ступеня активності захворювання проводили всім пацієнтам, що мали НВК. Морфологічні ознаки НВК були типовими та включали: зміни архітекτονіки; зміни епітелію; запальні ознаки. У біоптатах груп, що мали НВК виявлено зменшення кількості та розміру вакуоль із муцином у келихоподібних клітинах окремих залоз. Лише в біоптатах пацієнтів групи «НВК + АГ» спостерігали нерівномірне потовщення стінки з розшаруванням у дрібних судинах артеріального типу в підслизовому шарі за рахунок мукоїдного та фібриноїдного набухання. Відповідні зміни у біоптаті пацієнтів без АГ не відмічалися.

Середнє арифметичне оцінки тяжкості захворювання на НВК за шкалою Мейо в групі «НВК + АГ» становило 2,02 бала [95% ДІ: 1,85 – 2,19 бала], а у

групі «НВК без АГ» — 1,89 балів [95% ДІ: 1,7 – 2,09 бала]. При порівнянні груп, розглядаючи шкалу Мейо як категоріальну, легкий перебіг відмічено у 16,3% пацієнтів у групі «НВК + АГ» і 27,7% у групі «НВК без АГ», середній перебіг — у 65,3% пацієнтів у групі «НВК + АГ» і 55,3% у групі «НВК без АГ» та тяжкий перебіг — у 18,4% пацієнтів у групі «НВК + АГ» і 17,0% у групі «НВК без АГ». Відмінності між групами за тяжкістю захворювання на НВК за шкалою Мейо, розглядаючи її категоріальною, також були статистично незначущими ($p = 0,401$).

Визначення рівня неінвазивних біомаркерів запалення (кальпротектину та лактоферину в калі й зонуліну в сироватці крові) проводили з допомогою імуноферментного аналізу (ІФА). Медіана концентрації фекального кальпротектину в групі «НВК + АГ» становила 328 мкг/г [95% ДІ: 297 – 389 мкг/г], в групі «НВК без АГ» – 298 мкг/г [95% ДІ: 243 – 342 мкг/г] та в групі «АГ без НВК» – 22,4 мкг/г [95% ДІ: 20 – 23,9 мкг/г]. Медіана концентрації фекального лактоферину в групі «НВК + АГ» становила 79,7 мкг/г [95% ДІ: 76,8 – 89,5 мкг/г], в групі «НВК без АГ» – 54,5 мкг/г [95% ДІ: 43,8 – 65,4 мкг/г] та в групі «АГ без НВК» – 4,9 мкг/г [95% ДІ: 4,7 – 5,2 мкг/г]. Медіана концентрації зонуліну в сироватці крові в групі «НВК + АГ» становила 75,8 нг/мл [95% ДІ: 65,8 – 78,7 нг/мл], в групі «НВК без АГ» – 69,9 нг/мл [95% ДІ: 63,3 – 73,7 нг/мл] та в групі «АГ без НВК» – 23,7 нг/мл [95% ДІ: 21,5 – 32,5 нг/мл].

Після визначення біомаркерів запалення та ТСК за допомогою УЗД було проведено кореляційний аналіз. На підставі кореляційного аналізу були виявлені статистично значущі прямі кореляційні зв'язки між такими параметрами: вік і тривалість захворювання ($\rho = 0,325$; $p = 0,001$); вік і фекальний кальпротектин ($\rho = 0,228$; $p = 0,026$); ТСК і тяжкість НВК за Мейо ($\rho = 0,395$; $p < 0,001$); ТСК і САТ ($\rho = 0,473$; $p < 0,001$); ТСК і фекальний кальпротектин ($\rho = 0,723$; $p < 0,001$); ТСК і фекальний лактоферин ($\rho = 0,649$; $p < 0,001$); ТСК і зонулін у сироватці крові ($\rho = 0,588$; $p < 0,001$); ТСК і ДАТ ($\rho = 0,450$; $p < 0,001$); тяжкість НВК за Мейо і фекальний кальпротектин

($\rho = 0,464$; $p < 0,001$); тяжкість НВК за Мейо і фекальний лактоферин ($\rho = 0,427$; $p < 0,001$); тяжкість НВК за Мейо і зонулін у сироватці крові ($\rho = 0,222$; $p = 0,029$); САТ і тривалість захворювання ($\rho = 0,351$; $p < 0,001$); САТ і фекальний кальпротектин ($\rho = 0,275$; $p = 0,007$); САТ і фекальний лактоферин ($\rho = 0,461$; $p < 0,001$); САТ і зонулін у сироватці крові ($\rho = 0,311$; $p = 0,002$); САТ і ДАТ ($\rho = 0,833$; $p < 0,001$); тривалість захворювання і ДАТ ($\rho = 0,224$; $p = 0,029$); фекальний кальпротектин і фекальний лактоферин ($\rho = 0,698$; $p < 0,001$); фекальний кальпротектин і зонулін у сироватці крові ($\rho = 0,457$; $p < 0,001$); фекальний лактоферин і зонулін у сироватці крові ($\rho = 0,425$; $p < 0,001$); фекальний лактоферин і ДАТ ($\rho = 0,421$; $p < 0,001$); зонулін у сироватці крові та ДАТ ($\rho = 0,270$; $p = 0,008$). В ході дослідження було виявлено обернений статистично значущий кореляційний зв'язок між наступними параметрами: вік і зонулін у сироватці крові ($\rho = -0,207$; $p = 0,043$); тривалість захворювання і зонулін у сироватці крові ($\rho = -0,298$; $p = 0,003$).

На підставі отриманих результатів можна констатувати, що такі біомаркери запалення, як фекальний лактоферин і зонулін у сироватці крові є статистично значимо більш вираженими у пацієнтів, що хворіють на НВК і мають супутню АГ в порівнянні з пацієнтами хворими на НВК і в яких супутня АГ відсутня.

Усім пацієнтам, що мали НВК призначено лікування препаратом месалазину протягом 6 тиж у дозі 5 г/добу (4,0 г per os та 1,0 г per rectum). Пацієнти, що мали тяжкий НВК додатково отримували будесонід 9,0 мг/добу. Пацієнти групи «НВК + АГ», «АГ без НВК», ураховуючи наявність АГ, також приймали лозартан як антигіпертензивний засіб у дозі 50 мг/добу. Максимальний антигіпертензивний ефект досягався на 3 — 6-й тиждень лікування. Після прийому лозартану відзначалася нормалізація АТ з досягненням нормальних показників.

Через 6 тижнів повторно оцінили рівень фекального кальпротектину, фекального лактоферину та зонуліну в сироватці крові. Після проведеної

терапії середній рівень фекального кальпротектину в групі «НВК + АГ» становив $41,22 \pm 21,20$ мкг/г, а в групі «НВК без АГ» – $31,81 \pm 11,65$ мкг/г. Середній рівень фекального лактоферину в групі «НВК + АГ» становив $5,1 \pm 1,2$ мкг/г, а в групі «НВК без АГ» – $4,21 \pm 1,56$ мкг/г. Середні показники зонуліну в сироватці крові після лікування в групі «НВК + АГ» були $16,17 \pm 5,56$ нг/мл, а в групі «НВК без АГ» – $21,61 \pm 8,75$ нг/мл.

За допомогою критерія Манна – Уїтні було оцінено показники ТСК до та після лікування. Середній показник ТСК в групі «НВК + АГ» до лікування становив $7,57 \pm 1,30$ мм при медіані 7,9 мм. Отримане найменше значення було 5 мм, максимальне – 10 мм. Середній показник ТСК в цій же групі після 6-тижневого лікування становив $2,79 \pm 0,30$ мм при медіані 2,8 мм. Найменше значення було 2,2 мм, максимальне – 3,5 мм.

В групі «НВК без АГ» ТСК до лікування була $6,30 \pm 1,12$ мм при медіані 6,2 мм. Отримане мінімальне значення було 3,1 мм, максимальне – 8,9 мм. Середній показник ТСК в цій же групі після 6-тижневого лікування становив $2,61 \pm 0,31$ мм при медіані 2,6 мм. Найменше значення було 2,0 мм, максимальне – 3,3 мм.

Після проведеного лікування за допомогою ТАУЗД кишечника було оцінено ТСК, результати показали, що було досягнуто референтних значень ТСК з отриманням ремісії у пацієнтів.

Ключові слова: неспецифічний виразковий коліт, артеріальна гіпертензія, ультразвукова діагностика, кишечник, товщина стінки кишечника, запальні захворювання кишечника, серцево-судинні захворювання, артеріальний тиск, добовий моніторинг артеріального тиску, слизова оболонка товстої кишки, слизовий бар'єр кишечника, біомаркери, запалення, фекальний кальпротектин, фекальний лактоферин, зонулін у сироватці крові.

ANNOTATION

Khairnasova A.V. Minimally invasive diagnostic methods and evaluation of the effectiveness of treatment of patients with ulcerative colitis and concomitant arterial hypertension. – Qualification scientific work in manuscript form.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 - "Medicine." - P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2025.

The dissertation is dedicated to the study of the pathogenetic mechanisms of the relationship between ulcerative colitis and arterial hypertension, the identification of non-invasive biomarkers of inflammation, and the use of ultrasound diagnostics in assessing the condition of the intestine before and after treatment.

Ulcerative colitis (UC) is a recurrent inflammatory bowel disease (IBD) characterised by damage to the mucous membrane, starting distally and potentially spreading proximally, affecting the entire colon. The incidence of UC has an age distribution with a primary peak onset between the ages of 15 and 30 and a secondary peak between the ages of 50 and 70, which complicates timely diagnosis. In 2023, the prevalence of UC worldwide was estimated at 5 million cases, and the incidence is increasing. It is believed that IBD occurs in people with a genetic predisposition after exposure to environmental factors, the presence of defects in the intestinal epithelial barrier, disruption of the integrity of the intestinal mucosal barrier, changes in the microbiota, and dysregulation of the immune response.

Cardiovascular disease (CVD) causes chronic systemic inflammation, leading to endothelial dysfunction, CVD and arterial hypertension (AH). Worldwide, more than a quarter of the population has elevated blood pressure, resulting in a total of more than 1 billion adults suffering from AH. In Ukraine, more than 12.3 million people suffer from AH.

We observed 142 patients aged 19 to 59 years (mean age 40.2 ± 11.7 years). There were 76 men (53.5%) and 66 women (46.5%). In 96 (67.6%) of them, colonoscopy with biopsy confirmed a diagnosis of UC.

The physical examination included: general examination of patients, determination of pulse rate, blood pressure (BP), body temperature; examination of the skin (condition and colour), tongue, oral mucosa, examination and palpation of the anterior abdominal wall (detection of areas of tenderness); determination of body weight and calculation of body mass index.

In 95 (66.9%) of the patients examined during 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, hypertension was detected. The average systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) in the «UC + AH» group were 153.02 ± 7.25 mmHg and 96.02 ± 4.25 mmHg, respectively. In the «UC without AH» group, SBP was 126.49 ± 8.43 mmHg, DBP was 80.98 ± 6.59 mmHg. In the «AH without UC» group, SBP was 151.28 ± 5.81 mmHg, DBP — 95.17 ± 4.05 mmHg.

Thus, three groups were formed: «UC + AH» — 49 patients (34.5%); «UC without AH» — 47 patients (33.1%) and «AH without UC» — 46 patients (32.4%). The median age in the «UC + AH» group was 38 years [95% CI: 32 – 47 years], in the «UC without AH» group — 41 years [95% CI: 35 – 43 years], and in the «AH without UC» group — 40.5 years [95% CI: 34 – 49 years]. The differences between the «UC + AH» and «AH without UC» groups and between the «UC without AH» and «AH without UC» groups in terms of age were not statistically significant ($p = 0.846$ and $p = 0.945$, respectively). The control group consisted of 34 practically healthy volunteers who had no complaints from the gastrointestinal tract (GIT) and in whom UC and AH were excluded during a comprehensive examination. The duration of UC in the «UC + AH» group was 5.34 ± 4.30 years, and in the «UC without AH» group — 3.30 ± 2.58 years.

Analysis of complaints and clinical presentation revealed that abdominal pain, diarrhoea, weight loss, and low-grade fever were observed in a greater number of patients in the «UC + AH» and «UC without AH» groups due to the presence of UC and its absence in patients in the «AH without UC» group ($p < 0.05$). Headache, palpitations, and chest pain were more frequently noted in the «UC + AH» and «AH without UC» groups, which is due to the presence of AH in these two groups and its absence in the «UC without AH» group ($p < 0.05$). According to the survey, the

primary symptoms indicating an increase in blood pressure in patients with UC were headache and palpitations. Dizziness occurred in all groups with almost the same frequency, slightly more often in the group of patients with «UC + AH», which is due to the presence of comorbid pathology.

Ultrasound examination of patients using echocardiography with Doppler imaging was performed using a Vivid-7 Pro ultrasound machine (General Electric, USA). Patients underwent transthoracic echocardiography and Doppler echocardiography in one-dimensional (M) and two-dimensional (B) modes. Ultrasound examination of the carotid arteries (CA) with Doppler imaging was performed using a Toshiba Aplio MX ultrasound machine (Toshiba Medical Systems Corporation, Japan) with a 5–16 MHz linear ultrasound transducer. When determining the ultrasound parameters of the CA, the vessels were examined in B-mode with colour Doppler mapping of blood flow.

After consulting a gastroenterologist and cardiologist, a proctologist was appointed to perform a proctological examination (examination and palpation of the perianal area, digital examination, examination with a rectal mirror, rectosigmoidoscopy). In patients with a clinical picture characteristic of UC, the following changes in the mucous membrane were observed: the mucous membrane was hyperemic, loose, granular, with swelling, fibrin deposits and erosions.

Non-invasive examination methods were then performed. The condition of the intestine was assessed using transabdominal ultrasound (TAUS) of the intestine on a Toshiba Aplio MX device using a 3–5 MHz convex and 5–16 MHz linear transducer. During the ultrasound examination of the intestine, the thickness of the intestinal wall, the preservation or violation of the layered structure of the intestinal wall, the vascularisation of the intestinal wall, and the surrounding structures (adipose tissue, lymph nodes, the presence of free fluid along the intestine) were assessed. Measures of central tendency in groups, namely, the median of the thickness of the intestinal wall in the «UC + AH» group was 7.9 mm [95% CI: 7.3 – 8.2 mm], in the «UC without AH» group — 6.2 mm [95% CI: 5.9 – 6.9 mm], and in the «AH without UC» group — 2.9 mm [95% CI: 2.8 – 3.0 mm]. The differences

between the «UC + AH» and «AH without UC» groups and between the «UC without AH» and «AH without UC» groups in terms of the thickness of the intestinal wall were statistically significant ($p < 0.001$ for all comparisons), confirming the presence of UC in the «UC + AH» and «UC without AH» groups and its absence in patients in the «AH without UC» group. The thickness of the intestinal wall in patients with UC and concomitant AH is statistically significantly higher than in patients with UC and without concomitant AH.

Endoscopic examination of the intestine remains the «gold standard» for diagnosing UC and plays a leading role in assessing disease activity. Endoscopic examination revealed a typical picture characteristic of UC in the acute phase: diffuse erythema, mucosal looseness, petechiae (haemorrhages), erosion of the normal vascular pattern, superficial defects of varying extent and shape on a large area, up to desquamation of the mucous membrane (confluent ulcers), contact or spontaneous bleeding of varying severity, purulent and fibrinous coating. Histological examination with morphological assessment of the degree of disease activity was performed in all patients with UC. The morphological features of UC were typical and included: changes in architectonics; changes in the epithelium; inflammatory signs. In the biopsies of the groups with UC, a decrease in the number and size of vacuoles with mucin in the goblet cells of individual glands was found. Only in the biopsies of patients in the «UC + AH» group was uneven thickening of the wall with delamination in small arterial-type vessels in the submucosal layer due to mucoid and fibrinoid swelling observed. No corresponding changes were noted in the biopsies of patients without AH.

The arithmetic mean of the severity of UC according to the Mayo scale in the «UC + AH» group was 2.02 points [95% CI: 1.85 – 2.19 points], and in the «UC without AH» group — 1.89 points [95% CI: 1.7 – 2.09 points]. When comparing the groups, considering the Mayo scale as categorical, mild disease was observed in 16.3% of patients in the «UC + AH» group and 27.7% in the «UC without AH» group, moderate course — in 65.3% of patients in the «UC + AH» group and 55.3% in the «UC without AH» group, and severe course — in 18.4% of patients in the

«UC + AH» group and 17.0% in the «UC without AH» group. The differences between the groups in terms of the severity of UC according to the Mayo scale, considering it categorically, were also statistically insignificant ($p = 0.401$).

The levels of non-invasive biomarkers of inflammation (calprotectin and lactoferrin in faeces and zonulin in blood serum) were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The median concentration of faecal calprotectin in the «UC + AH» group was 328 $\mu\text{g/g}$ [95% CI: 297 – 389 $\mu\text{g/g}$], in the «UC without AH» group – 298 $\mu\text{g/g}$ [95% CI: 243 – 342 $\mu\text{g/g}$], and in the «AH without UC» group – 22.4 $\mu\text{g/g}$ [95% CI: 20 – 23.9 $\mu\text{g/g}$]. The median concentration of faecal lactoferrin in the «UC + AH» group was 79.7 $\mu\text{g/g}$ [95% CI: 76.8 – 89.5 $\mu\text{g/g}$], in the group «UC without AG» – 54.5 $\mu\text{g/g}$ [95% CI: 43.8 – 65.4 $\mu\text{g/g}$] and in the group «AG without UC» – 4.9 $\mu\text{g/g}$ [95% CI: 4.7 – 5.2 $\mu\text{g/g}$]. The median concentration of zonulin in blood serum in the «UC + AH» group was 75.8 ng/ml [95% CI: 65.8 – 78.7 ng/ml], in the «UC without AH» group – 69.9 ng/ml [95% CI: 63.3 – 73.7 ng/ml], and in the «AH without UC» group, it was 23.7 ng/ml [95% CI: 21.5 – 32.5 ng/ml].

After determining biomarkers of inflammation and the thickness of the intestinal wall using ultrasound, a correlation analysis was performed. Based on the correlation analysis, statistically significant direct correlations were found between the following parameters: age and duration of the disease ($\rho = 0.325$; $p = 0.001$); age and faecal calprotectin ($\rho = 0.228$; $p = 0.026$); the thickness of the intestinal wall and severity of UC according to Mayo ($\rho = 0.395$; $p < 0.001$); the thickness of the intestinal wall and SBP ($\rho = 0.473$; $p < 0.001$); the thickness of the intestinal wall and faecal calprotectin ($\rho = 0.723$; $p < 0.001$); the thickness of the intestinal wall and faecal lactoferrin ($\rho = 0.649$; $p < 0.001$); the thickness of the intestinal wall and zonulin in blood serum ($\rho = 0.588$; $p < 0.001$); the thickness of the intestinal wall and DBP ($\rho = 0.450$; $p < 0.001$); severity of UC according to Mayo and faecal calprotectin ($\rho = 0.464$; $p < 0.001$); Mayo severity score and faecal lactoferrin ($\rho = 0.427$; $p < 0.001$); Mayo severity score and serum zonulin ($\rho = 0.222$; $p = 0.029$); SBP and disease duration ($\rho = 0.351$; $p < 0.001$); SBP and faecal

calprotectin ($\rho = 0.275$; $p = 0.007$); SBP and faecal lactoferrin ($\rho = 0.461$; $p < 0.001$); SBP and serum zonulin ($\rho = 0.311$; $p = 0.002$); SBP and DBP ($\rho = 0.833$; $p < 0.001$); disease duration and DBP ($\rho = 0.224$; $p = 0.029$); faecal calprotectin and faecal lactoferrin ($\rho = 0.698$; $p < 0.001$); faecal calprotectin and serum zonulin ($\rho = 0.457$; $p < 0.001$); faecal lactoferrin and serum zonulin ($\rho = 0.425$; $p < 0.001$); faecal lactoferrin and DBP ($\rho = 0.421$; $p < 0.001$); serum zonulin and DBP ($\rho = 0.270$; $p = 0.008$). The study revealed a statistically significant inverse correlation between the following parameters: age and zonulin in blood serum ($\rho = -0.207$; $p = 0.043$); duration of the disease and zonulin in blood serum ($\rho = -0.298$; $p = 0.003$).

Based on the results obtained, it can be stated that such biomarkers of inflammation as faecal lactoferrin and zonulin in blood serum are statistically significantly more pronounced in patients with UC and concomitant AH compared to patients with UC and no concomitant AH.

All patients with UC were prescribed mesalazine treatment for 6 weeks at a dose of 5 g/day (4.0 g per os and 1.0 g per rectum). Patients with severe UC additionally received budesonide 9.0 mg/day. Patients in the «UC + AH» and «AH without UC» groups, taking into account the presence of AH, also took losartan as an antihypertensive agent at a dose of 50 mg/day. The maximum antihypertensive effect was achieved in the 3rd to 6th week of treatment. In patients with AH, after taking losartan, BP normalisation was observed with normal values being achieved.

After 6 weeks, the levels of faecal calprotectin, faecal lactoferrin and zonulin in blood serum were re-evaluated. After treatment, the average level of faecal calprotectin in the «UC + AH» group was 41.22 ± 21.20 $\mu\text{g/g}$, and in the «UC without AH» group – 31.81 ± 11.65 $\mu\text{g/g}$. The average level of faecal lactoferrin in the «UC + AH» group was 5.1 ± 1.2 $\mu\text{g/g}$, and in the «UC without AH» group – 4.21 ± 1.56 $\mu\text{g/g}$. The average serum zonulin levels after treatment in the «UC + AH» group were 16.17 ± 5.56 ng/ml, and in the «UC without AH» group – 21.61 ± 8.75 ng/ml.

The Mann-Whitney criterion was used to evaluate the thickness of the intestinal wall indicators before and after treatment. The average thickness of the intestinal wall indicator in the «UC + AH» group before treatment was 7.57 ± 1.30 mm with a median of 7.9 mm. The lowest value obtained was 5 mm, and the maximum was 10 mm. The average thickness of the intestinal wall index in the same group after 6 weeks of treatment was 2.79 ± 0.30 mm with a median of 2.8 mm. The lowest value was 2.2 mm, the highest was 3.5 mm.

In the «UC without AH» group, the thickness of the intestinal wall before treatment was 6.30 ± 1.12 mm with a median of 6.2 mm. The minimum value was 3.1 mm, and the maximum was 8.9 mm. The average thickness of the intestinal wall in the same group after 6 weeks of treatment was 2.61 ± 0.31 mm with a median of 2.6 mm. The minimum value was 2.0 mm, and the maximum was 3.3 mm.

After treatment with TAUS intestinal, the thickness of the intestinal wall was assessed, and the results showed that the reference thickness of the intestinal wall values were achieved with remission in patients.

Keywords: ulcerative colitis, arterial hypertension, ultrasound diagnostics, intestine, intestinal wall thickness, inflammatory bowel disease, cardiovascular disease, blood pressure, ambulatory blood pressure monitoring, colon mucosa, intestinal mucosal barrier, biomarkers, inflammation, faecal calprotectin, faecal lactoferrin, zonulin in blood serum.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Список статей:

1. Dorofeyev A.E., Khairnasova A.V. The role of ultrasound diagnostics in assessing the thickness of the colon wall in patients with ulcerative colitis and concomitant arterial hypertension. *Clinical and Preventive Medicine (Scopus)*. 2023. (7). P. 44-49. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.7.2023.06> (Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).
2. Дорофєєв А.Е., Швець Н.І., Хайрнасова А.В. Роль біомаркерів запалення в пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом та супутньою артеріальною гіпертензією, можливості лікування. *Сучасна гастроентерологія (Scopus)*. 2024. №2(136). С. 84-89. <https://doi.org/10.30978/MG-2024-2-84> (Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).
3. Швець Н.І., Хайрнасова А.В., Хайрнасов Р.Н., Ткачишин В.С., Ткачишина Н.Ю. Клінічні прояви у пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом та супутньою артеріальною гіпертензією. *Український медичний часопис*. 2024. №5/163. С. 129-132. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.163.256630> (Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).
4. Khairnasova A.V. Ulcerative colitis and concomitant arterial hypertension (literature review). *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*. 2024. Vol. 149 №3. P. 137-145. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(149\).2024.137-145](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(149).2024.137-145)
5. Хайрнасова А.В. Морфологічні зміни слизової оболонки товстої кишки та значення біомаркерів запалення у пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом та артеріальною гіпертензією. Диплом II ступеня конкурсу наукових робіт молодих вчених (IX з'їзд «Українська гастроентерологічна асоціація», 25-27 вересня 2024 року, Буковель, Івано-Франківська область). *Сучасна гастроентерологія (Scopus)*. 2025. №2(140). С. 43-52. <https://doi.org/10.30978/MG-2025-2-43>

6. Дорофєєв А.Е., Хайрнасова А.В., Хайрнасов Р.Н. Кореляційний аналіз даних ультразвукової діагностики та колоноскопії при неспецифічному виразковому коліті. Український медичний часопис. 2024, №8/166. С. 121-124. [doi: 10.32471/umj.1680-3051.166.260235](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.166.260235) (Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).
7. Khairnasova A.V., Khairnasov R.N., Tkachyshyna N.Yu., Tkachyshyn V.S. The role of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in the assessment of arterial hypertension in patients with ulcerative colitis. Norwegian Journal of development of the International Science. 2025. № 154. P. 87-90. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15220767>

Тези та збірники наукових конференцій

8. Хайрнасова А.В. Вплив підвищеного артеріального тиску на перебіг неспецифічного виразкового коліту. Тези за матеріалами XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини». Запоріжжя. 24 - 25 листопада 2022 року. С. 202-203.
9. Хайрнасова А.В. Системне запалення при неспецифічному виразковому коліті як предиктор розвитку артеріальної гіпертензії. Тези за матеріалами VI International Science Conference «Modern ways of solving the problems of science in the world». Варшава, Польща. 13-15 лютого 2023 року. С. 209-211.
10. Khairnasova A.V. Prevention of arterial hypertension in patients with ulcerative colitis. Тези за матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини». Київ. 13 березня 2024 року. С. 21-22.
11. Хайрнасова А.В. Визначення рівня зонуліну в сироватці крові у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Тези за матеріалами науково-

- практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Перспективи та інновації у науці молодих вчених в умовах воєнного часу». Харків. 23-24 травня 2024 року. С. 46-47.
12. Хайрнасова А.В., Хайрнасов Р.Н. Порухення кишкового епітеліального бар'єру при неспецифічному виразковому коліті. Тези за матеріалами XXIV International Science Conference «Modern technologies among us in the environment». Рим, Італія. 17-19 червня 2024 року. С. 244-246. (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, збір матеріалу, підготовка до друку).
13. Хайрнасова А.В., Хайрнасов Р.Н. Неспецифічний виразковий коліт і артеріальна гіпертензія: виклики сьогодення, подальші перспективи. Тези за матеріалами IV науково-практичної інтернет-конференції «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині». Чернівці 19 червня 2024 року. С. 207-209. (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, збір матеріалу, підготовка до друку).
14. Хайрнасова А.В., Хайрнасов Р.Н. Особливості харчування при виразковому коліті. Тези за матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини». Київ. 19 березня 2025 року. С. 262-263. (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, збір матеріалу, підготовка до друку).
15. Khairnasova A.V., Khairnasov R.N. The value of fecal lactoferrin in patients with ulcerative colitis and concomitant arterial hypertension. Тези за матеріалами XII International Science Conference «Modern problems of ensuring the quality of life in the world: present and future». Ліон, Франція. 24- 26 березня 2025 року. С. 82-85. (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, збір матеріалу, підготовка до друку).
16. Хайрнасова А.В., Хайрнасов Р.Н. Фекальний кальпротектин та С-реактивний білок для контролю ефективності лікування пацієнтів із виразковим колітом. Тези за матеріалами науково-практичної

конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Харків. Інновації у медицині: сучасні виклики та розвиток науки молодими вченими в умовах військового часу». Харків. 15-16 травня 2025 року. С. 54. (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, збір матеріалу, підготовка до друку).

Виступи на конференціях:

17. Науково-практичний семінар з міжнародною участю «Дні гастроентерології в Чернігові», online, offline м. Київ, 16-17 лютого 2023 року. «Особливості ультразвукової діагностики захворювань кишечника: клінічні випадки». А.В. Хайрнасова.
18. Науково-практична конференція «Всесвітній день запальних захворювань кишечника», м. Київ, 18-19 травня 2023 року. «Артеріальна гіпертензія у хворих на НВК та СПК». Р.Н. Хайрнасов, А.В. Хайрнасова.
19. VII Національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника», м. Київ 16-17 листопада 2023 року. «Неспецифічний виразковий коліт і артеріальна гіпертензія: точки перетину». А.В. Хайрнасова.
20. Медичний форум з міжнародною участю «Дні гастроентерології в Чернігові», online, offline м. Київ, 15-16 лютого 2024 року. «Коморбідність неспецифічного виразкового коліту та артеріальної гіпертензії». А.В. Хайрнасова.
21. IX Національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника», м. Київ 13-15 листопада 2024 року. «Ультразвукова діагностика при виразковому коліті та артеріальній гіпертензії». А.В. Хайрнасова.
22. Науково-практична конференція «Young science 6.0» м. Київ, 15 травня 2025 року. «Патогенетичний зв'язок виразкового коліту та артеріальної гіпертензії: роль біомаркерів запалення». А.В. Хайрнасова.
23. Конгрес «XVI Український гастроентерологічний тиждень: Новітні досягнення сучасної гастроентерології та гепатології» м. Львів, 24-26 вересня 2025 року. «Роль неінвазивних методів в діагностиці та моніторингу хворих з виразковим колітом». А.В. Хайрнасова.

Конкурс наукових робіт молодих вчених:

24. Хайрнасова А.В. Морфологічні зміни слизової оболонки товстої кишки та значення біомаркерів запалення у пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом та артеріальною гіпертензією. Диплом II ступеня конкурсу наукових робіт молодих вчених (IX з'їзд «Українська гастроентерологічна асоціація», 25-27 вересня 2024 року, Буковель, Івано-Франківська область). Сучасна гастроентерологія (Scopus). 2025. №2(140). С. 43 – 52. <https://doi.org/10.30978/MG-2025-2-43>

Зроблена рецензія статті в European Journal of Clinical and Experimental Medicine. Травень 2025 року. (Журнал Scopus). Reviewer confirmation certificate, 30.05.2025.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

ВГ – верхня границя

ВСА – внутрішня сонна артерія

ДА – дисперсійний аналіз

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДМАТ – добовий моніторинг артеріального тиску

ЕхоКГ – ехокардіографія

ЗЗК – запальні захворювання кишечника

ІФА – імуноферментний аналіз

ІХС – ішемічна хвороба серця

КА – коваріаційний аналіз

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ЛПС – ліпополісахариди

М – середнє арифметичне

МАКС – максимальне значення

МАШ – магістральні артерії шиї

Me – медіана

МІН – мінімальне значення

НВК – неспецифічний виразковий коліт

НГ – нижня границя

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

САТ – систолічний артеріальний тиск

СВ – стандартне відхилення

СОТК – слизова оболонка товстого кишечника

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ТАУЗД – трансабдомінальне ультразвукове дослідження

ТГ – тригліцериди

ТСК – товщина стінки кишечника

УЗД – ультразвукове дослідження

УЗДК – ультразвукове дослідження кишечника

ХА – хребтова артерія

ХС – холестерин

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

СРБ – С-реактивний білок

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	22
ВСТУП.....	26
РОЗДІЛ 1. НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ ТА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	35
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	54
2.1 Методи клініко-лабораторного обстеження.....	54
2.2 Ендоскопічні та морфологічні методи дослідження.....	57
2.3 Методи оцінки фекального кальпротектину, фекального лактоферину, зонуліну в сироватці крові.....	58
2.4 Інструментальні методи обстеження.....	60
2.5 Методи статистичної обробки.....	65
РОЗДІЛ 3. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З НЕСПЕЦИФІЧНИМ ВИРАЗКОВИМ КОЛІТОМ ТА СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.....	67
3.1 Клінічна характеристика хворих на НВК та АГ.....	67
3.2 Особливості клінічної картини у пацієнтів із НВК та супутньою АГ.....	74
3.3 Методи клініко-лабораторного обстеження.....	78
3.4 Інструментальні методи обстеження.....	80
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ДІАГНОСТИКИ КИШЕЧНИКА У ПАЦІЄНТІВ З НЕСПЕЦИФІЧНИМ ВИРАЗКОВИМ КОЛІТОМ ТА СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.....	83
4.1 Ультразвукова діагностика органів черевної порожнини, кишечника при НВК.....	83
4.2 Оцінка товщини стінки кишечника при НВК.....	88
РОЗДІЛ 5. БІОМАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ТА ЇХ ПОРІВНЯННЯ З ДАНИМИ КОЛОНОСКОПІЇ З МОРФОЛОГІЧНИМ ДОСЛІДЖЕННЯМ КИШЕЧНИКА ТА УЛЬТРАЗВУКОВИМ ДОСЛІДЖЕННЯМ	

КИШЕЧНИКА У ПАЦІЄНТІВ З НЕСПЕЦИФІЧНИМ ВИРАЗКОВИМ КОЛІТОМ ТА СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.....	92
5.1 Дані колоноскопії з морфологічним дослідженням кишечника.....	92
5.2 Кореляційний аналіз між фекальним кальпротектином, фекальним лактоферином, зонутіном у сироватці крові, товщиною стінки кишки на УЗД та ступенем тяжкості НВК за шкалою Мейо.....	99
5.3 Аналіз залежності тяжкості перебігу НВК від супутньої АГ.....	113
РОЗДІЛ 6. ОСОБЛИВОСТІ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ КИШЕЧНИКА І БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ДО ТА ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З НЕСПЕЦИФІЧНИМ ВИРАЗКОВИМ КОЛІТОМ ТА СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.....	118
6.1 Значення біомаркерів запалення до та після лікування у пацієнтів з НВК та супутньою АГ.....	118
6.2 Особливості ультразвукового дослідження кишечника до та після лікування у пацієнтів з НВК та супутньою АГ.....	124
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	130
ВИСНОВКИ.....	141
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІ.....	143
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	144
ДОДАТКИ.....	158

Вступ

Обґрунтування вибору теми дослідження

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смертності та захворюваності в усьому світі. Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) є системними запальними захворюваннями і пов'язані з підвищеним ризиком ССЗ, включаючи ішемічну хворобу серця (ІХС), особливо у жінок та молодих людей. Хронічне запалення відіграє важливу роль в ініціації та прогресуванні ССЗ, так, ЗЗК та ССЗ можуть мати схожі патофізіологічні механізми [1].

Артеріальна гіпертензія (АГ) є відомим встановленим фактором ризику ССЗ. Були проведені дослідження, де АГ була більш поширеною у пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом (НВК), ніж без нього (40% проти 20%) [2]. Ще одне проведене дослідження показує, що високий артеріальний тиск (АТ) може погіршити перебіг НВК [3]. У світі есенціальну АГ діагностовано в 1 млрд осіб, а за прогнозом у 2025 році хворітимуть 1,5 млрд населення. В Україні на АГ хворіють понад 12,3 млн осіб [4].

На рубежі ХХІ століття ЗЗК стали глобальною проблемою із прискоренням захворюваності в індустріально розвинутих країнах [5]. Захворювання кишечника залишаються однією з найбільш складних і невирішених проблем сучасної гастроентерології та колопроктології, що зумовлено їхньою широкою розповсюдженістю серед людей різного віку та статі, тяжкістю перебігу та труднощами своєчасної діагностики. До найпоширеніших ЗЗК відносять НВК [6]. Найвищі показники поширеності були зафіксовані в Європі та досягали 505 на 100 000 населення. Тим часом показники поширеності на НВК у США становили 286 на 100 000 населення. Поширеність ЗЗК перевищує 0,3% у багатьох країнах Європи. Ці дані підкреслюють необхідність дослідження профілактики ЗЗК та інновацій у системах охорони здоров'я для лікування цієї складної хвороби, що потребує чималих коштів для своєчасної діагностики та лікування [5].

Пацієнти з НВК потребують клінічних, біохімічних, ендоскопічних досліджень, перехресних оцінок для підтвердження діагнозу та загострень

захворювання, виявлення ускладнень та вибору лікування. На сьогоднішній день ендоскопія з біопсією залишається «золотим стандартом» діагностики НВК [7]. Первинними із диференційно-діагностичних процедур могли би бути малоінвазивні методи діагностики такі як: біомаркери запалення (фекальний кальпротектин, фекальний лактоферин, зонулін у сироватці крові), трансабдомінальне ультразвукове дослідження (ТАУЗД) кишечника. ТАУЗД шлунково-кишкового тракту (ШКТ) надає унікальну можливість проводити неінвазивне обстеження кишечника та включно з такими позакишковими елементами, як судини черевної порожнини, лімфатичні вузли [8]. Але порівняльна оцінка ендоскопії з біопсією і малоінвазивних методів діагностики у пацієнтів з НВК та супутньою АГ ще мало вивчена.

Як важливий захисний бар'єр, а саме слизовий бар'єр кишечника регулює та підтримує гомеостаз внутрішнього середовища. Порушення функції слизового бар'єру кишечника під впливом численних факторів руйнує імунний гомеостаз, провокує запальну реакцію та зрештою бере участь у розвитку аутоімунних захворювань. Однією із причин формування НВК розглядають психоемоційний стрес, який призводить до зниження вироблення муцину, внаслідок чого підвищується проникність стінки кишечника [9]. В одному із проведених досліджень, стрес був пов'язаний із активацією симпатичної нервової системи при ЗЗК. Підвищення фекального кальпротектину було пов'язане з серцево-вегетативними показниками, що свідчить про зниження парасимпатичної активності [10]. Стреси, в свою чергу, погіршують перебіг НВК, особливо у пацієнтів із АГ.

Ліки, що призначаються для лікування НВК і системного запалення, такі як стероїди, також можуть підвищити ризик виникнення серцевої недостатності, одночасно посилюючи фактори ризику ССЗ. Нові дані показали, що пацієнти з хронічними запальними захворюваннями, включаючи ЗЗК, мають більшу ймовірність розвитку атеросклеротичних ССЗ, серцевої недостатності та фібриляції передсердь. Кілька досліджень продемонстрували підвищений ризик виникнення гострого інфаркту міокарда та інсульту у цих

пацієнтів, особливо у жінок і молодих пацієнтів [11]. Тому лікування пацієнтів із НВК та супутньою АГ вимагає контролю у підборі базисної терапії.

Отже, ЗЗК є новим, незалежним ризиком ССЗ, особливо для осіб ≤ 40 років. Є необхідність в проведенні подальших досліджень для вивчення стратегій ранньої оцінки та управління ризиками ССЗ, особливо АГ, у молодих людей із ЗЗК [12].

Комплексний підхід та застосування малоінвазивних методів діагностики у пацієнтів з НВК та супутньою АГ дозволить оцінити ефективність призначеного лікування та попередити розвиток ускладнень. Все вищезазначене обумовлює актуальність проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри терапії і геріатрії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика «Клініко-патогенетичні особливості мікробіому шлунково-кишкового тракту та синдрому надмірної епітеліальної проникності, їх вплив на перебіг захворювань внутрішніх органів та можливості корекції» (реєстраційний номер 0122U200997) та кафедри терапії НУОЗ імені П.Л. Шупика «Клініко-патогенетичні аспекти діагностики та лікування хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів (захворювання серцево-судинної системи, органів травлення, ендокринної системи)» (РК 0119U101507).

Мета дослідження: оцінити ефективність і достовірність малоінвазивних методів діагностики та лікування у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом та супутньою артеріальною гіпертензією.

Завдання дослідження:

1. Оцінити клінічні особливості та перебіг неспецифічного виразкового коліту у пацієнтів із супутньою артеріальною гіпертензією.
2. Вивчити особливості структури товстого кишечника у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом та супутньою артеріальною гіпертензією за допомогою ультразвукового дослідження та провести порівняльний аналіз із даними колоноскопії з біопсією.

3. Оцінити зміни біомаркерів запалення (фекальний кальпротектин, фекальний лактоферин, зонулін у сироватці крові) у пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом та супутньою артеріальною гіпертензією.
4. Порівняти зміни біомаркерів запалення у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом та супутньою артеріальною гіпертензією з даними колоноскопії з морфологічним дослідженням кишечника та ультразвуковим дослідженням кишечника.
5. Розробити схему лікування у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом та супутньою артеріальною гіпертензією.
6. Оцінити зміни ультразвукового дослідження кишечника та біомаркерів запалення (фекальний кальпротектин, фекальний лактоферин, зонулін у сироватці крові) при індукційній та підтримуючій терапії у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом та супутньою артеріальною гіпертензією.

Об'єкт дослідження – неспецифічний виразковий коліт, артеріальна гіпертензія.

Предмет дослідження – біомаркери запалення (фекальний кальпротектин, фекальний лактоферин, зонулін у сироватці крові); показники лабораторних досліджень, показники ліпідного профілю, структура товстого кишечника; біоптати товстого кишечника, параметри артеріального тиску, структурно-функціональні зміни в серці, структурно-функціональні зміни в магістральних артеріях ший.

Методи дослідження

Вивчення літературних матеріалів. Загально-клінічне обстеження з використанням розробленої стандартизованої карти хворого, збір анамнезу, анкетування й опитування пацієнтів; аналіз медичної документації. Загально-клінічні, біохімічні та специфічні лабораторні дослідження; інструментальні дослідження (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини і

товстого кишечника, колоноскопія, вимірювання артеріального тиску, ехокардіографія, добовий моніторинг артеріального тиску, ультразвукове дослідження магістральних артерій ший). Гістологічні: біоптати слизової оболонки товстої кишки піддавались фарбуванню гематоксилін-еозином, проводилась PAS – реакція. Статистичні методи: аналіз даних проводився за допомогою вбудованих засобів статистичного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel і пакету прикладних програм SPSS 23.0, «Statistica 10». Під час аналізу застосовувалися методи описової статистики (для кількісних змінних обчислювалися статистичні показники – n , середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум і максимум, а для категоріальних – частота і частка у %), графічні методи, методи інтервального оцінювання (побудова довірчих інтервалів для середніх арифметичних або медіан, залежно від узгодженості даних з нормальним законом розподілу), методи коваріаційного аналізу (КА) (ANCOVA) з наступним застосуванням аналізу контрастів. Для оцінки виконання передумов КА робилася перевірка нормальності розподілу залишків КА. У разі, якщо залишки були розподілені не нормально, виконувався КА на рангах (ANCOVA on ranks). Критерій Манна – Уїтні або критерій Стюдента для незалежних вибірок (залежно від нормальності розподілу даних) застосовувався для оцінки статистичної істотності відмінностей двох груп.

Щільність взаємозв'язку між параметрами була оцінена за допомогою кореляційного аналізу Спірмена.

Для виконання порівнянь рівень значущості було взято рівним 0,05. Для аналізу узгодженості розподілу даних з нормальним законом розподілу застосовувався критерій Шапіро – Уїлка при рівні значущості 0,01.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше було проведено комплексну оцінку змін біомаркерів запалення (фекальний кальпротектин, фекальний лактоферин, зонулін у сироватці крові) у пацієнтів з НВК та супутньою АГ.

В дослідженні було виявлено морфологічні особливості слизової оболонки товстої кишки у пацієнтів з «НВК + АГ» на відміну від групи «НВК без АГ» за даними колоноскопії з біопсією.

Досліджено можливості ТАУЗД кишечника у групах пацієнтів, що мали НВК та виявлені прямі кореляційні зв'язки між такими параметрами: віком і тривалістю захворювання, товщиною стінки кишки і тяжкістю НВК та біомаркерами запалення.

Розроблено схему лікування пацієнтів з НВК та супутньою АГ.

Доведено значимість ТАУЗД кишечника та біомаркерів запалення (фекальний кальпротектин, фекальний лактоферин, зонулін у сироватці крові) як безпечних, доступних, неінвазивних методів контролю лікування у пацієнтів з НВК та супутньою АГ.

Практичне значення отриманих результатів

Своєчасне виявлення АГ у пацієнтів з НВК дозволить підібрати оптимальну схему лікування, враховуючи показники АГ.

Застосування в практичній медицині ТАУЗД кишечника та біомаркерів запалення, як неінвазивних та безпечних методів діагностики, дозволить контролювати ефективність лікування у пацієнтів з НВК та супутньою АГ.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну практику Українсько-німецького гастроентерологічного центру «ВУК-Київ» для контролю перебігу НВК на тлі лікування.

Особистий внесок здобувача

Постановка мети та завдань, моделювання дизайну дослідження обговорення результатів проведені разом з науковим керівником.

Безпосередньо автором здійснено:

- патентно-інформаційний пошук та аналіз літературних даних за темою дисертації;
- розроблення стандартизованої карти хворого;
- набір клінічного матеріалу, обстеження пацієнтів;

- участь у виконанні лабораторних, морфологічних та проведенні ендоскопічних досліджень;
- проведення УЗД органів черевної порожнини та товстого кишечника;
- опрацювання та систематизація отриманих результатів;
- статистичну обробку результатів;
- оформлення рукопису дисертаційного дослідження;
- по фактичному матеріалу і основному творчому доробку дослідження опубліковані наукові праці як у співавторстві так і самостійно.

Апробація результатів дисертації

Основні положення роботи доповідались та обговорювались на науково-практичних конференціях, конгресах, семінарах, медичних форумах та школах різного рівня, переважно з міжнародною участю: XVI Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини». Запоріжжя. 24 - 25 листопада 2022 року; VI International Science Conference «Modern ways of solving the problems of science in the world». Варшава, Польща. 13-15 лютого 2023 року; Науково-практичний семінар з міжнародною участю «Дні гастроентерології в Чернігові», online, offline м. Київ, 16-17 лютого 2023 року; Науково-практична конференція «Всесвітній день запальних захворювань кишечника», м. Київ, 18-19 травня 2023 року; Науково-практична конференція з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини». Київ. 13 березня 2024 року; Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Перспективи та інновації у науці молодих вчених в умовах воєнного часу». Харків. 23-24 травня 2024 року; XXIV International Science Conference «Modern technologies among us in the environment». Рим, Італія. 17-19 червня 2024 року; IV науково-практична інтернет-конференція «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині». Чернівці 19 червня 2024 року; VII Національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника», м. Київ 16-17 листопада 2023 року; Медичний форум з

міжнародною участю «Дні гастроентерології в Чернігові», online, offline м. Київ, 15-16 лютого 2024 року; IX Національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника», м. Київ 13-15 листопада 2024 року; IX з'їзд «Українська гастроентерологічна асоціація», 25-27 вересня 2024 року, Буковель, Івано-Франківська область, (Диплом II ступеня конкурсу наукових робіт молодих вчених); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини». Київ. 19 березня 2025 року; XII International Science Conference «Modern problems of ensuring the quality of life in the world: present and future». Ліон, Франція. 24-26 березня 2025 року. Науково-практична конференція «Young science 6.0» м. Київ, 15 травня 2025 року; Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Харків. Інновації у медицині: сучасні виклики та розвиток науки молодими вченими в умовах військового часу». Харків. 15-16 травня 2025 року. Конгрес «XVI Український гастроентерологічний тиждень: Новітні досягнення сучасної гастроентерології та гепатології» м. Львів, 24-26 вересня 2025 року.

Публікації. Опубліковано 16 друкованих праць, з них 3 статті у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України, 3 статті у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базі даних Scopus (1 з яких у моноавторстві), 1 стаття у наукових періодичних виданнях інших держав з напряду, з якого підготовлено дисертацію, 9 в тезах та збірниках наукових конференцій. Видані 1 клінічні рекомендації.

Обсяг і структура дисертації

Дисертацію викладено на 163 сторінках друкованого тексту, оформлена відповідно до існуючих вимог, складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узгодження результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних

джерел, з яких 108 латиницею 7 кирилицею, додатки. Текст ілюстровано 21 таблицями та 53 рисунками.

РОЗДІЛ 1. НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ВИРАЗКОВИЙ КОЛІТ ТА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

(Аналітичний огляд літератури)

На рубежі ХХІ століття ЗЗК набувають все більшої поширеності в індустріально розвинутих країнах, що обумовлено збільшенням захворюваності та можливостями своєчасної діагностики [5]. ЗЗК — це хронічні рецидивуючі імуніопосередковані захворювання з різним, а іноді й тяжким перебігом [13]. ЗЗК — це неспецифічний хронічний запальний розлад ШКТ, що значно погіршує якість життя пацієнтів [14, 15]. Хвороба Крона та НВК є двома основними формами ЗЗК [16]. НВК — ЗЗК, яке рецидивує, характеризується ураженням слизової оболонки товстої кишки (СОТК), починається дистально і може поширюватися в проксимальному напрямку, уражаючи всю товсту кишку [17]. Ризик розвитку колоректального раку найвищий у пацієнтів з НВК з поширенням захворювання і значно зростає через 8–10 років після постановки діагнозу або при виявленні дисплазії під час біопсії товстої кишки (або в обох випадках), особливо дисплазії високого ступеня [18].

Захворюваність на НВК має віковий розподіл з основним піком початку у віці від 15 до 30 років [19] та другим піком у віці від 50 до 70 років, що ускладнює своєчасність діагностики [16, 19].

Враховуючи хронічний перебіг, ранній початок і відносно низьку смертність, пов'язану із ЗЗК, поширеність значно зростає з часом та все частіше охоплює старші вікові групи населення [20, 21]. У Західній Європі, Північній Америці та Океанії середній вік початку випадків захворювання серед дорослих становив 31–34 роки. При НВК пік захворюваності досягав вікового інтервалу 20–30 років, проте другий пік захворюваності на НВК зафіксовано у віці 60–79 років [22, 23].

Захворюваність на НВК у Північній та Південній Європі становить 11,4 та 8,0 на 100 тис. населення на рік відповідно. Протягом останнього

десятиліття у Східній Європі відзначали значне зростання захворюваності на НВК. Дані з Західної Угорщини свідчать, що захворюваність на НВК зараз підвищилася до 11,9 на 100 тис., що еквівалентно показникам у Західній Європі [24]. Північна Америка та Північна Європа мають найвищий рівень захворюваності та поширеності на НВК — від 9 до 20 випадків на 100 тис. людино-років та від 156 до 291 випадку на 100 тис. осіб відповідно [19]. Загалом за останні кілька десятиліть відмічають глобальне зростання захворюваності на ЗЗК. Враховуючи хронічний прогресуючий характер ЗЗК та дороговартісне лікування, це впливає на соціально-економічний стан країн, особливо з боку медицини. Традиційно ЗЗК розглядається як хвороба західного світу, однак дані за останні 10 років описують підвищення захворюваності в країнах Азії, включаючи Китай та Індію, обидві з яких мають >1 млрд жителів [20]. У Гонконзі, високоурбанізованому регіоні на півдні Китаю, за останні 20 років рівень захворюваності на ЗЗК втричі зріс з 1,0 до 3,1 на 100 тис. [22]. У Європі, Північній Америці та Австралії у 23–34% пацієнтів з НВК виявляли проктит і у 34–51% — лівобічний коліт. Результати аналогічні в Азії, де у 35–37% і 32–45% пацієнтів відмічено проктит і лівобічний коліт відповідно [20, 25].

У 2023 р. поширеність НВК в усьому світі оцінювалася в 5 млн випадків, та захворюваність зростає. Вважають, що НВК виникає у людей із генетичною схильністю після впливу чинників зовнішнього середовища, наявності вад слизового бар'єру кишечника, зміни мікробіоти та дисрегуляції імунної відповіді [26, 27].

Установлено, що ЗЗК виявляється не лише хронічним запаленням ШКТ [28]. Хоча патогенез ЗЗК не встановлено точно, але відомо, що важливу роль відіграє складна взаємодія між генетичними, екологічними, епітеліальними, мікробними та імунними чинниками, які призводять не лише до місцевого запалення в кишечнику, а й до системного [29]. При ЗЗК виникає хронічне системне запалення, що призводить до ендотеліальної дисфункції, розвитку ССЗ і АГ [30]. ССЗ, які включають ішемічну хворобу серця (ІХС), інсульт і

захворювання периферичних артерій, є основною причиною смерті в усьому світі [10]. Підвищення артеріального тиску (АТ) є доведеним фактором ризику ССЗ. В одному з досліджень АГ була більш поширеною у пацієнтів із ЗЗК, ніж без них (40% проти 20%) [2].

У всьому світі більше ніж 1/4 населення має підвищений АТ, в результаті чого в цілому >1 млрд дорослих хворіють на АГ [31]. В Україні на АГ хворіють понад 12,3 млн осіб [4]. Не тільки через таку високу поширеність, але й через численні серцево-судинні, ниркові, очні та когнітивні ускладнення, АГ є глобальним тягарем для суспільства та є причиною до 10 млн випадків смерті у всьому світі. 10% світових витрат на охорону здоров'я безпосередньо пов'язані з АГ та її ускладненнями. Незважаючи на велике значення АГ, яке є наслідком такої високої поширеності та величезного впливу на здоров'я в усьому світі, обізнаність про хворобу серед людей з підвищеним АТ є низькою. Менше ніж кожен 2-й пацієнт знає про свій статус захворювання, і <40% пацієнтів у країнах Європи контролюють АТ з цільовим показником <140/90 мм рт. ст., незважаючи на антигіпертензивне лікування [31]. Первинна АГ може супроводжуватися змінами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), центральної та периферичної вегетативної серцево-судинної регуляції, ендотелінової системи та інших систем, що контролюють функцію судин, включаючи оксид азоту та натрійуретичні пептиди [32]. Нещодавно повідомляли про пресогенні ефекти (підвищена чутливість до натрію) кишкового мікробного дисбактеріозу. АГ може призвести до дисбалансу кишкової мікробіоти та дисфункції слизового бар'єру кишечника, включаючи збільшення кількості шкідливих бактерій, сірководню та ліпополісахариду (ЛПС), зменшення кількості корисних бактерій та коротколанцюгових жирних кислот, зменшення кількості білків щільних контактів кишечника та підвищення кишкової проникності. Дисбаланс кишкової мікробіоти тісно пов'язаний з виникненням та розвитком АГ [33]. Існує велика кількість експериментальних і клінічних доказів того, що АГ пов'язана із запаленням та активацією імунних клітин, двома процесами, які значною мірою зумовлені

оксидативним стресом [34]. Одне з масштабних досліджень показало, що у досліджуваній великій когорті пацієнтів ЗЗК є незалежним фактором ризику розвитку ССЗ. Це ретроспективний аналіз великої комерційної бази даних Explorys (IBM, Watson) на основі електронних записів про стан здоров'я пацієнтів. Загалом 52 176 550 пацієнтів були включені в це дослідження, і у 261 890 діагностовано ЗЗК. Поширеність ССЗ була вищою у пацієнтів із ЗЗК порівняно з пацієнтами без ЗЗК (6,24% проти 0,48%; $p < 0,0001$). Однофакторна бінарна логістична регресія показала в 13,7 разів вищий ризик наявності ССЗ у пацієнтів із ЗЗК, ніж без ЗЗК (відношення шансів (odds ratio) 13,74; $p < 0,0001$) [2].

Запалення в кишечнику при НВК може спричинити системну імунну активацію та підвищення рівня цитокінів, таких як інтерлейкін-6 і фактор некрозу пухлини- α . Ці цитокіни також можуть зумовлювати розвиток АГ. У пацієнтів з НВК виникає пошкодження ендотелію судин, своєю чергою, ендотеліальна дисфункція характеризується зниженням синтезу і вивільнення оксиду азоту, що призводить до звуження судин і підвищення АТ. У пацієнтів із НВК відбувається виснаження захисного бар'єру кишечника, що проявляється зменшенням келихоподібних клітин, що містять муцин, і зменшення вироблення безпосередньо самого муцину [35]. Келихоподібні клітини більш сприйнятливі до стресу через їх роль у захисті епітелію кишечника від мікробів і шкідливих речовин [36]. Стрес призводить до спазму судин, запускається механізм РААС – підвищується АТ; з іншого боку стрес призводить до збільшення бактеріальної адгезії та зменшення в просвіті кишечника лактобактерій. Як наслідок усіх приведених змін в просвіті кишечника, антигени можуть отримати доступ до епітелію, спричиняючи та продовжуючи запалення при НВК. Кишкова проникність для великих антигенних молекул призводить до активації келихоподібних клітин, дегрануляції, зменшенню муцину в товстому кишечнику та запаленню [37].

У нормальному стані активні форми кисню в кишечнику мають бактерицидну дію, беручи участь у захисній функції кишечника. Однак

окислювальний стрес, спричинений надмірним утворенням активних форм кисню, що перевищує буферну здатність антиоксидантного захисту організму, може спричинити перекисне окислення ліпідів, пошкодження слизового бар'єру кишечника, транслокацію бактерій та запальну реакцію. НВК — це один із видів хронічного ЗЗК, по суті, імунозапальне захворювання, в патогенезі якого оксидативний стрес відіграє вирішальну роль і може призвести до злоякісної прогресії — раку товстої кишки. Запалення — це процес, який складається з ряду захисних реакцій, таких як інфільтрація імунними клітинами та експресія цитокінів, спрямованих на усунення патогенів/інвазій та ініціювання відновлення пошкодженої тканини [38].

ССЗ пов'язані з кількома традиційними факторами ризику, такими як гіпертензія, дисліпідемія, діабет, куріння та ожиріння. Роль бактерій у прогресуванні атеросклерозу інтенсивно вивчається вже понад два десятиліття. Зростаюча кількість досліджень підтверджує ідею про те, що кишкова мікробіота та її метаболіти або токсини можуть впливати на здоров'я людини і навіть спричиняти захворювання. Низький рівень бактерій може бути виявлений у кровообігу при багатьох хронічних метаболічних захворюваннях, включаючи ожиріння, цукровий діабет 2 типу та атеросклероз, і зазвичай називається «метаболічною ендотоксемією» [39]. Кілька досліджень повідомили про зв'язок між кишковими бактеріями та атеросклерозом. Ген бактеріальної 16S рибосомальної РНК (рРНК), що належить до *Enterobacteriaceae*, був виявлений в атеросклеротичних бляшках [40]. Одним із потенційних механізмів зв'язку між АГ та НВК може бути те, що підвищений АТ може змінювати білки щільних з'єднань та підвищувати проникність кишечника, погіршуючи таким чином перебіг НВК. Наприклад, було виявлено, що підвищений рівень зонуліну, регулятора білка щільних з'єднань кишкового епітелію, тісно корелює із систолічним артеріальним тиском (САТ) ($R^2 = 0,530$, $p < 0,0001$), а також може призводити до вивільнення прозапальних цитокінів у кишечнику [41]. Зонулін оборотно модулює

кишкову проникність, рівень циркулюючого зонуліну підвищується при цукровому діабеті, ожирінні, які є факторами ризику атеросклерозу [40].

Механізми, що лежать в основі впливу бактерій на розвиток атеросклерозу, є складними. Попередні дослідження в основному зосереджувалися на непрямих механізмах. Мікробна активація цих вроджених імунних рецепторів сприяє запаленню, яке гальмує зворотний транспорт холестерину, що, в свою чергу, посилює інсулінорезистентність, гіперліпідемію та запалення судин. Нещодавні дослідження показали, що, окрім перетравлення та всмоктування багатьох поживних речовин, мікробна флора кишечника може відігравати активну роль у розвитку складних метаболічних захворюваннях шляхом продукування метаболітів [42].

Тому важливе значення для здоров'я людини відіграє кишковий бар'єр, що являє собою зв'язок між зовнішнім і внутрішнім середовищем організму. Функціональний кишковий бар'єр дозволяє всмоктувати поживні речовини та рідини, але водночас запобігає проникненню шкідливих речовин, таких як токсини та бактерії, через епітелій кишечника та потрапляння в організм [43].

Кишковий бар'єр взаємодіє з різними подразниками та реагує на них. Він складається з кількох елементів, таких як поверхневий слиз, епітеліальний шар та імунний захист. У просвіті відбувається деградація бактерій і антигенів жовчю, шлунковою кислотою і панкреатичним соком, а також комменсальними бактеріями, які пригнічують колонізацію патогенів шляхом вироблення антимікробних речовин. Наступним елементом бар'єру є мікроклімат, що складається з неперемішаного шару води, глікокаліксу та шару слизу, які запобігають адгезії бактерій за рахунок секреції імуноглобуліну А (IgA) та фізичного бар'єру, створеного глікокаліксом і слизом. Під кишковим епітелієм розташована власна пластинка слизової оболонки, яка містить клітини вродженого та адаптивного імунітету, включаючи макрофаги, регуляторні Т-клітини, В-клітини, нейтрофіли, дендритні клітини, плазматичні клітини та тучні клітини, що захищають від мікроорганізмів, що проникають в епітелій. [44]. Імунні регулятори, такі як

антимікробні білки і молекули IgA, вивільняються в слизовому гелі в градієнті від епітелію до просвіту, тим самим підсилюючи захист від мікробів [45]. Мікробіота кишечника сприяє гомеостазу АТ та попереджає розвиток АГ шляхом виробництва, модифікації та деградації різноманітних мікробних біоактивних метаболітів [46]. Зв'язок між кишковими бактеріями та слизовим бар'єром кишечника є добре збалансованим у стабільному стані; кишкові бактерії не можуть контактувати з епітелієм кишечника. Однак, коли слизовий бар'єр не функціонує, кишкові бактерії можуть наблизитися до кишкових імунних клітин і викликати ЗЗК [47].

При порушенні кишкового бар'єру виникає так званий «синдромом протікання кишкової стінки». Цей стан, головним чином спричинений бактеріальними інфекціями, оксидативним стресом, впливом алкоголю або хронічного алергену, а також зміною складу мікробіоти кишечника, призводить до розвитку кількох патологічних станів, включаючи ожиріння, метаболічно-асоційовану жирову хворобу печінки, неалкогольний стеатогепатит, цирроз печінки, нейродегенеративні захворювання, ССЗ, ЗЗК, целиакію, синдром подразненого кишечника, цукровий діабет 1 типу та аутоімунні захворювання (рисунок 1.1).

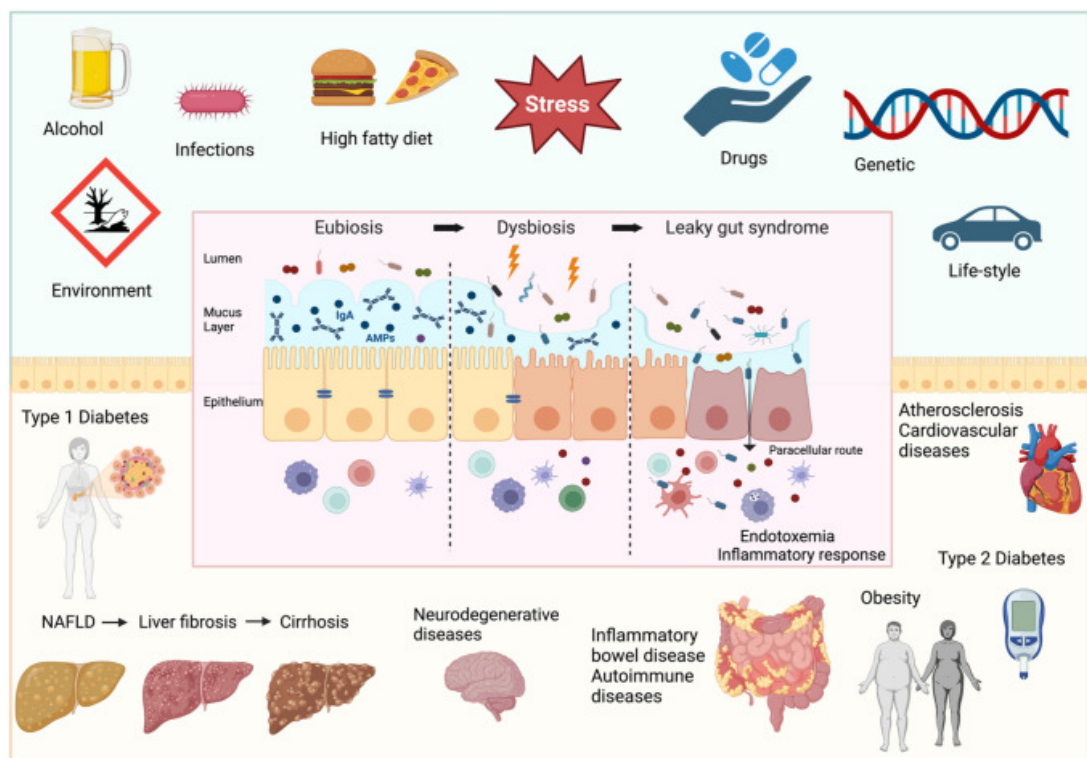


Рисунок 1.1 Чинники, що головним чином впливають на підвищення проникності кишкового бар'єру (по Di Vincenzo, Federica et al. "Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review." *Internal and emergency medicine* vol. 19,2 (2024): 275-293. doi:10.1007/s11739-023-03374-w)

Хронічне запалення відіграє важливу роль в ініціації та прогресуванні ССЗ, і однією із причин тривалого запального процесу може бути НВК. Проведені дослідження, показують, що у пацієнтів із НВК АГ зустрічалася у 40% [2, 48], а високий АТ може погіршити перебіг НВК [49]. Таким чином, пацієнти із ЗЗК мали вищі шанси на розвиток АГ у порівнянні з пацієнтами, що не мали ЗЗК (відношення шансів — 1,71, 95% довірчий інтервал (ДІ) — 1,39 – 2,09) [3].

Хоча кишковий епітелій відіграє важливу роль у визначенні проникності, доступ бактерій до системного кровообігу є двостороннім, і ендотеліальний бар'єр також має функціональне значення. Ендотеліальна дисфункція бере участь у патогенезі ЗЗК, оскільки запалення викликає експресію ендотеліальних молекул адгезії, збільшуючи рекрутинг лейкоцитів у ураженій слизовій оболонці [50]. Відомий як кишково-судинний бар'єр, ендотелій має власні щільні та адгезивні з'єднання. Ендотеліальна дисфункція, яка виникає на ранніх стадіях ССЗ, може виникати в кишково-судинному бар'єрі при таких захворюваннях, як атеросклероз та АГ.

Підтримка структур кишкового епітелію та судин є фундаментальною для забезпечення гомеостазу бар'єру кишкової мікробіоти та опосередкування правильного обміну метаболітів та молекул з просвіту кишечника до системного кровообігу. Мікробний дисбактеріоз та синдром підвищеної кишкової проникності є двома основними ознаками, що спостерігаються при ЗЗК [51].

На рисунку 1.2 зображено слизову оболонку кишечника та епітелій, які діють як бар'єр між вмістом просвіту та стінкою кишки. Муцини, що виділяються з келихоподібних клітин, утворюють шар слизу, відокремлюючи бактерії та великі частинки від епітеліального шару [52]. Шар слизу, який

покриває поверхні, що піддаються впливу зовнішнього середовища, є фізико-хімічним бар'єром, що дозволяє проникненню поживних речовин та імунних факторів і запобігає токсинам і патогенам. Шар слизу складається з двох компонентів: внутрішнього міцно прилягаючого шару з рідкісними бактеріями та захисними секретованими пептидами з антибактеріальними функціями (наприклад, лізоцим та дефензини); товстішого та пухкого зовнішнього шару, багатого на бактерії та бактеріальні продукти. Після секреції келихоподібними клітинами, клітинами підслизових залоз або серозними клітинами, гелеутворюючі муцини утворюють високогідратований слизовий гель і сприяють змащуванню поверхні епітеліальних клітин [53]. Епітелій регулює парацелюлярний транспорт води та поживних речовин через серію міжклітинних з'єднань, що складаються з білків щільного з'єднання, адгезійного з'єднання та десмосом. Відомі як апікальний юнкціональний комплекс, ці білки працюють разом, щоб забезпечити міжклітинну комунікацію та визначити парацелюлярну проникність. Утворюючи мережу на найапікальнішому кінці епітеліальної клітини, білки щільного з'єднання включають окклюдин, клаудин, zonula occludens та родини молекул юнкціональної адгезії. Ці білки мають вирішальне значення для функції епітеліального бар'єра, а їх експресія та розподіл змінюються при захворюваннях, що приводять до підвищеної проникності. При більш тяжких захворюваннях, коли відбувається пошкодження епітелію та загибель клітин, повна втрата щільних з'єднань дозволяє транспортувати великі молекули та цілі бактерії. Крім того, у запаленій СОТК було виявлено пошкодження епітеліального бар'єру та інфільтрацію імунних клітин у крипти, а також порушені щільні контакти [52].

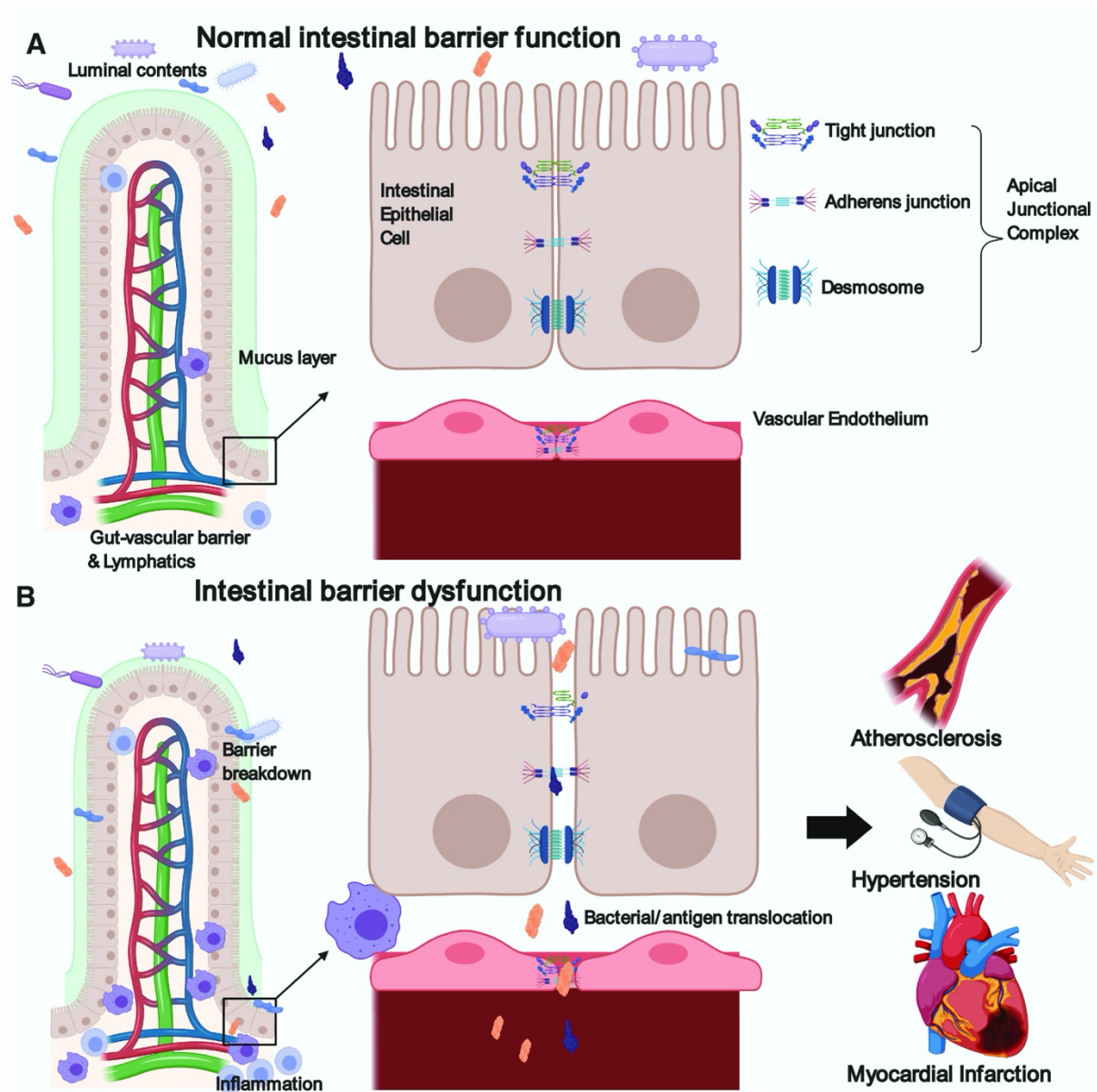


Рисунок 1.2 Механізми функції кишкового бар'єра (по Lewis, Caitlin V, and W Robert Taylor. "Intestinal barrier dysfunction as a therapeutic target for cardiovascular disease." *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* vol. 319,6 (2020): H1227-H1233. doi:10.1152/ajpheart.00612.2020)

На (рисунку 1.2) А: нормальна функція кишкового бар'єра у здорової людини. Ліворуч зображено товстий шар слизу, що створює бар'єр між кишковим епітелієм та вмістом просвіту. Кожна ворсинка має власну васкуляризацію, що додатково регулює надходження кишкового вмісту в кровообіг (кишково-судинний бар'єр). Присутні деякі імунні клітини, які сприяють гомеостазу. Праворуч – збільшене зображення епітеліальних клітин, що демонструє

структуру апікального юнкційного комплексу, що складається з щільного з'єднання, адгезивного з'єднання та десмосоми. Ці білкові комплекси працюють разом для регуляції проникності епітелію. Під епітелієм судинний ендотелій також містить щільні та адгезивні з'єднання, які регулюють проникність судин.

В: дисфункція кишкового бар'єра виникає через кілька механізмів, включаючи зменшення товщини слизу, посилення запалення та зниження експресії та функції білків щільного з'єднання епітелію та ендотелію. Це призводить до транслокації кишкових бактерій та антигенів у кровообіг, що спричиняє системне запалення. Було показано, що ці процеси відбуваються під час розвитку ССЗ, таких як атеросклероз, АГ та інфаркт міокарда [54].

Ряд даних літератури свідчить про підвищену кишкову проникність при ІХС та атеросклерозі. В атеросклеротичних бляшках людини були виявлені кишкові бактерії, що свідчить про роль бактеріальної транслокації в атерогенезі. Атеросклероз відіграє вирішальну роль у патогенезі ВК у поєднанні з ССЗ. НВК та атеросклероз мають спільні запальні, екологічні та імунні шляхи, включаючи порушення регуляції цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин-альфа (TNF- α), толл-подібні рецептори, фактор росту ендотелію судин, інтерлейкін-1, інтерлейкін-6 та ліпополісахариди (ЛПС) [55].

ЛПС є компонентом зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій з прозапальними властивостями. Він був визначений як ключовий фактор, що сприяє виникненню та прогресуванню системного запалення низького ступеня. Вважається, що системне запалення відіграє ключову роль в атеротромбозі, але фактори, що провокують системне запалення, до кінця не з'ясовані. ЛПС є компонентом мембрани грамнегативних бактерій, присутніх у кишечнику, які можуть транслокуватися в системний кровотік, викликаючи несептичну ендотоксемію низького ступеня. Дисбактеріоз кишечника є основним фактором ендотоксемії низького ступеня через дисфункцію кишкового бар'єрного каркасу, що є необхідною умовою для транслокації ЛПС у системний кровотік. Експериментальні дослідження показали, що ЛПС

присутній в артеріях при атеросклерозі, але не в нормальних артеріях. В атеросклеротичних бляшках ЛПС сприяє прозапальному стану, який може призвести до нестабільності бляшки та утворення тромбів. Ендотоксемія низького ступеня впливає на кілька типів клітин, включаючи лейкоцити, тромбоцити та ендотеліальні клітини, що призводить до запалення та утворення тромбів. Низький ступінь ендотоксемії описано у пацієнтів з ризиком розвитку ССЗ або з виявленими ССЗ, у яких низький ступінь ендотоксемії був пов'язаний з атеросклерозом та його клінічними наслідками [56]. В одному з досліджень було виявлено, що у пацієнтів з інфарктом міокарда загалом спостерігався високий рівень зонуліну та ЛПС у сироватці крові [57].

Опубліковані дані свідчать, що як симпатична нервова система, так і системне запалення відіграють ключову роль у розвитку АГ у пацієнтів із НВК. ШКТ, який має найбільшу кількість імунних клітин і містить трильйони мікроорганізмів, є важливим органом для підтримки нормального гомеостазу організму. Мікробіом може регулювати АТ за допомогою метаболітів, що сприяють взаємодії між кишечником та організмом хазяїна. Ключовою групою метаболітів кишкової мікробної системи, що знижують АТ, є коротколанцюгові жирні кислоти, що утворюються в результаті бактеріальної ферментації харчових волокон. Попри це, роль кишечника в контролі АТ та розвитку АГ продовжує вивчатися [58].

Клінічні особливості коморбідності НВК та АГ.

НВК і АГ є двома різними захворюваннями, які, будучи одночасно, можуть суттєво вплинути на якість життя пацієнта. Поліморфізм клінічної маніфестації НВК, різноманітність форм залежно від локалізації ураження, тяжкості перебігу, наявності позакишкових проявів та ускладнень, супутньої АГ потребують колегіального вирішення стратегії лікування у хворих на НВК з АГ за участю гастроентерологів, хірургів-проктологів, кардіологів, терапевтів та сімейних лікарів [59]. Оцінку постійних симптомів у пацієнта з

НБК слід розпочинати з детального анамнезу захворювання, включаючи огляд структури кишечника з урахуванням клінічного спектру проявів у пацієнта, оскільки тяжкість симптомів не завжди може прямо корелювати зі ступенем активності запалення [60].

НБК— це хронічне захворювання, яке викликає запалення та виразки або виразки на слизовій оболонці прямої та товстої кишки. Основним симптомом НБК є кривава діарея зі слизом або без нього. Супутні симптоми також включають позиви або тенезми, біль у животі, нездужання, втрату ваги та лихоманку, залежно від ступеня та тяжкості захворювання. Початок прояву захворювання зазвичай поступовий, і симптоми прогресують протягом кількох тижнів, надалі пацієнти вже самостійно можуть відчувати періоди ремісії та подальших рецидивів [61].

У пацієнтів із переважно дистальним ураженням можливі закрепи, що супроводжуються частими виділеннями крові та слизу. Симптомом може передувати ізольований епізод ректальної кровотечі, який стався тижнями або місяцями раніше. У важких випадках пацієнти також можуть відчувати лихоманку та ознаки зневоднення [62]. Ризик розвитку колоректального раку після 20 років тривалості захворювання становить 4,5%, а люди з НБК мають у 1,7 раза вищий ризик розвитку колоректального раку порівняно із загальною популяцією. Тривалість життя людей з НБК становить приблизно 80,5 років для жінок та 76,7 років для чоловіків, що приблизно на 5 років менше, ніж у людей без НБК [63].

АГ — це тривалий стан, при якому кров'яний тиск в артеріях постійно підвищується. Якщо говорити про АГ, у чоловіків частіше діагностуються захворювання серцево-судинної системи. Початок розвитку ССЗ у чоловіків з підвищеним АТ спостерігається вже у віці 25-44 років, що вказує на необхідність проведення профілактичних заходів вже в підлітковому віці та більш ретельного контролю за лікуванням у молодому віці. АГ є провідним модифікованим фактором ризику смерті від усіх причин і раннього розвитку ССЗ у жінок, а неконтрольована гіпертензія залишається більш поширеною у

літніх жінок в постменопаузі, ніж у чоловіків. АГ часто протікає безсимптомно, поки не призводить до серйозних ускладнень. Якщо симптоми виникають, вони можуть включати головний біль, задишку, запаморочення, біль у грудях, серцебиття та проблеми із зором. ДМАТ відіграє важливу роль у лікуванні АГ, оскільки надає інформацію про циркадні коливання АТ та може виявити гіпертензію білого халата та масковану гіпертензію [64, 65].

Пацієнти, які страждають як на НВК, так і на АГ, часто стикаються з широким спектром різноманітних симптомів. Вони можуть впливати з будь-якого із цих захворювань або виникати в результаті їх взаємодії. Коли обидва захворювання співіснують, пацієнти часто повідомляють про підвищення тяжкості симптомів НВК. Додатковий стрес, пов'язаний з наявною АГ, може посилити загострення НВК, потенційно через взаємодію між стресом, запаленням та імунною відповіддю [35, 65]. Подібним чином, запалення від НВК може сприяти підвищенню АТ, сприяючи підвищенню жорсткості артерій [28].

Методи діагностики НВК та АГ.

Діагноз НВК ґрунтується на клінічній картині, ендоскопічній оцінці та гістологічних даних. Ендоскопія залишається «золотим стандартом» діагностики НВК, хоча лабораторні результати можуть допомогти зі своєчасною діагностикою [66 - 68]. Для гістологічного дослідження слід провести біопсію. При НВК слизова оболонка товстої кишки запалена безперервно від прямої кишки (яка є об'єктом діагностики) до сліпої кишки [69]. Під час діагностичного обстеження пацієнта з підозрою на ЗЗК слід отримати щонайменше два біоптати з кожного з п'яти сегментів товстої кишки (висхідної ободової, поперечної, низхідної, сигмоподібної та прямої кишки) і з термінального відділу клубової кишки. Щоб підвищити ефективність діагностики й точно оцінити запалення, слід взяти додаткові біоптати з ендоскопічно найбільш уражених ділянок, зокрема з країв виразок, якщо вони виявлені [70 - 72]. Колоноскопія дозволяє безпосередньо оцінити ураження

СОТК у пацієнтів з НВК. Тяжкість уражень зазвичай відображає клінічну активність захворювання [68, 73]. Одним із найпопулярніших і часто використовуваних показників у клінічній практиці є шкала тяжкості захворювання Мейо [74]. Але все ж слід починати з неінвазивних методів обстеження, а саме з лабораторних досліджень, що повинні включати загальний аналіз крові, електроліти, азот сечовини в крові, креатинін, функціональні тести печінки, дослідження заліза, рівень вітаміну D, С-реактивний білок (СРБ), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), альбуміни та аналіз калу на мікробну інфекцію, особливо для *Clostridium difficile*. Поширені відхилення лабораторних показників у пацієнтів із НВК включають залізодефіцитну анемію, тромбоцитоз і гіпоальбумінемію [68].

У низці досліджень наголошено, що, хоча гістопатологічне дослідження відіграє важливу роль у діагностиці та контролі при лікуванні НВК, результати слід інтерпретувати з урахуванням клінічних та ендоскопічних даних. Для встановлення точного діагнозу необхідне знання класичних морфологічних особливостей НВК, а також атипових патологічних виявів, які можуть спричинити неправильну інтерпретацію матеріалу при біопсії [75]. Основні мікроскопічні ознаки ЗЗК, які слід навести в гістопатологічному висновку, можна розділити на ознаки активного та хронічного процесу. Ознаками активності є нейтрофільні (або еозинофільні) криптити, абсцеси крипт, некрози, регенеративно-дегенеративні зміни епітелію, ерозії та виразки, ознаками хронізації — спотворена архітектура крипт (атрофія, нерівномірна відстань та/або розмір крипт), базальний плазмоцитоз, базальні лімфоїдні зміни, лімфоплазмочитарний інфільтрат у власній пластинці або метаплазія [76]. Основною ознакою гістологічної активності при виразковому захворюванні кишечника є наявність нейтрофільного запалення слизової оболонки у власній пластинці, поверхневому епітелії, епітелії крипт (визначається як криптит) і просвітах крипт (абсцеси крипт) [77]. Нейтрофільний епітеліальний інфільтрат завжди відсутній у нормальній товстій кишці, а його наявність є ознакою гострого запалення. Виявлення

нейтрофілів свідчить про гістологічну активність, тоді як їхня відсутність може відповідати гістологічній ремісії [70].

Хоча ендоскопія є «золотим стандартом» у визначенні активності захворювання, ніж клінічні симптоми, вона має низку недоліків — вартість, інвазивність та небажання пацієнтів часто її проводити [78]. У низці досліджень показано, що фекальні біомаркери, зокрема фекальний лактоферин і фекальний кальпротектин, є ефективними індикаторами запалення та пошкодження слизової оболонки кишечника [79]. Лабораторне дослідження має передбачати вимірювання запальних параметрів у крові (кількість лейкоцитів, тромбоцитів, СРБ) і калі (концентрація кальпротектину або лактоферину) [80]. Біомаркери часто використовують для неінвазивного моніторингу та прийняття рішень щодо лікування пацієнтів із НВК. Настанова Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) призначена допомогти лікарям прийняти рішення щодо використання біомаркерів при лікуванні НВК [81]. Біомаркери — це біологічні молекули, які можна визначити в тканинах або рідинах організму (крові, калі та сечі), що представляють основний біологічний хворобливий процес. Різні біомаркери були широко досліджені при НВК, зокрема для прогнозування початку, встановлення діагнозу, оцінки активності захворювання, прогнозування перебігу та ймовірності колектомії, оцінки результатів після лікування [82]. Класичні параметри запалення (кількість лейкоцитів і СРБ) зазвичай не підвищуються, за винятком випадків, коли запалення при НВК є дуже інтенсивним. Тому підвищені показники запального процесу свідчать про тяжкий перебіг захворювання. При легкому коліті або ізольованому проктиті фекальний кальпротектин набагато чутливіший. Таким чином, застосування біомаркерів можливе для подальшої оцінки тяжкості захворювання. Значення фекального кальпротектину < 150 — 200 мкг/г калу вважається надійним маркером ремісії [83]. Лактоферин є одним із основних функціональних білків для підтримки здоров'я людини завдяки антиоксидантній, антибактеріальній, протівірусній і протизапальній активності. Високий рівень лактоферину може спостерігатися при ЗЗК. Під час

кишкового запалення вторинні гранули вивільняються, оскільки поліморфноядерні нейтрофіли дегранулюють. Основним компонентом вторинних гранул є лактоферин. Таким чином, лактоферин можна розглядати як біомаркер для прогнозування перебігу ЗЗК у пацієнтів із НБК [84]. Кальпротектин і лактоферин є стійкими до деградації у випорожненнях протягом більше ніж 7 днів при різних температурах. Їх легко визначити за допомогою доступного імуноферментного аналізу (ІФА) ELISA. Систематичний огляд із метааналізом із використанням баз даних MEDLINE та EMBASE підтвердив, що фекальний лактоферин можна використовувати для точної діагностики НБК. Крім того, специфічність фекального лактоферину для діагностики ЗЗК становить 100%, чутливість для діагностики хвороби Крона — 75%, для діагностики НБК — 82% [85].

Зонулін, попередник гаптоглобіну-2, відіграє ключову роль у підтримці гомеостазу слизової оболонки кишечника шляхом регуляції тісних міжклітинних з'єднань, відповідальних за надходження дієтичних і мікробних антигенів через парацелюлярний шлях усмоктування в кишечнику. У дослідженнях установили зв'язок між рівнем зонуліну та зміною кишкової проникності [86]. З огляду на наявність субепітеліального запалення багато авторів зазначають, що порушення епітеліального бар'єра є патогенним чинником для НБК. Це відбувається через зміну або порушення секреції (наприклад, проти мікробних пептидів, пов'язаних із пошкодженням молекулярних структур або слизу), або фізичні дефекти (через порушення щільних з'єднань епітелію або сповільнену регенерацію). Кишковий бар'єр захищає організм від кишкових мікробів, харчових антигенів та токсинів, присутніх у ШКТ. Однак на цілісність кишкового бар'єру можуть впливати внутрішні та зовнішні фактори, включаючи генетичну схильність, західну дієту, антибіотики, алкоголь, психологічний стрес та старіння. Хронічне порушення кишкового бар'єру може призвести до транслокації мікробних компонентів в організм, що викликає системне запалення низького ступеня. [87]. Виснаження муцину визначається як значне зменшення кількості

келихоподібних клітин. Установлено, що у пацієнтів з ендоскопічною ремісією (Мейо 0) наявність дефіциту муцину була єдиним чинником, суттєво та незалежно пов'язаним із ризиком рецидиву (коефіцієнт ризику — 2,18, 95% ДІ — 1,16 — 5,82) [88].

Поточні рекомендації щодо АГ рекомендують використовувати середні значення кількох показників АТ, отримані як в офісі, так і поза ним для діагностики та лікування АГ. Вимірювання АТ в офісі за допомогою манжети на плечі є доказовим еталонним методом для поточної класифікації АТ та цілей лікування. Проте оцінка АТ поза офісом за допомогою ДМАТ або домашнього моніторингу АТ рекомендована всіма основними медичними асоціаціями для отримання додаткової інформації про профіль АТ людини та його зв'язок із повсякденною діяльністю [89].

Обладнання, необхідне для проведення УЗДК, включає ультразвукову систему високої роздільної здатності, низькочастотний конвексний датчик (3-5 МГц) та високочастотний лінійний датчик (5-15 МГц) для візуалізації п'яти шарів стінки кишечника та вимірювання товщини стінки кишечника (ТСК) до рівня 0,1 міліметра (мм), здатний оцінювати кольорові доплерівські сигнали. Традиційне УЗДК – це трансабдомінальне дослідження товстої та тонкої кишки, яке проводиться без спеціальної підготовки кишечника [90].

З сучасними високочастотними лінійними датчиками нормальна ТСК зазвичай становить ≤ 3 мм (при використанні легкої компресії), починаючи від малих діаметрів у порожній, клубовій та проксимальному відділах товстої кишки до більших діаметрів у сигмоподібній кишці. Фізіологічне скорочення кишечника, що призводить до потовщення сегмента стінки, може призвести до неправильної інтерпретації, тому перед проведенням вимірювань необхідно враховувати випорожнення кишечника. Окрім потовщення стінки, при інтерпретації діаметра кишкової стінки також необхідно враховувати ехоморфологію (цілісність архітектури стінки) та навколишні структури [91].

Оцінка ТСК є основним і найважливішим показником активності захворювання при НВК та корелює з ендоскопічним запаленням [7].

Потовщення кишечника визначалося як товщина стінки ≥ 3 мм. При УЗДК також були виявлені додаткові параметри запалення, такі як наявність запалення брижового жиру, посилення доплерівських сигналів, наявність лімфатичних вузлів та порушення стратифікації стінки кишечника. Потовщення стінки при УЗД вказувало на запалення та після чого оцінювалися додаткові параметри, такі як шкала Лімберга, оцінка стратифікації стінки кишечника, оцінка лімфатичних вузлів/вільної рідини, порушення гаустрації та моторики.

У дорослих порогове значення ТСК >3 мм у будь-якому сегменті кишки є найбільш показовим параметром запалення, який корелює з ендоскопічною активністю захворювання, з чутливістю та специфічністю 88%-89% та 93%-96% відповідно [92, 93]. При оцінці сегментів товстої кишки у пацієнтів із ЗЗК чутливість та специфічність ТСК для виявлення активності захворювання у пацієнта становить 90% та 96% відповідно [94].

Підслизовий шар є найбільш чутливим шаром стінки при оцінці за допомогою УЗДК. ТСК є найважливішим параметром, точним для визначення відповіді на лікування при оцінці порівняно з ендоскопічними результатами [95].

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Враховуючи, що метою роботи було оцінити ефективність і достовірність малоінвазивних методів діагностики та лікування у пацієнтів з НВК та супутньою АГ, при обстеженні хворих використовували методи загально клінічного обстеження, проводили комплексну оцінку змін біомаркерів запалення (фекальний кальпротектин, фекальний лактоферин, зонулін у сироватці крові). В дослідженні морфологічно оцінювали зміни СОТК у пацієнтів з НВК та АГ та без гіпертензії за даними колоноскопії з біопсією. Крім того, проводили інструментальні дослідження (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини і товстого кишечника, ДМАТ, ехоКГ, ультразвукове дослідження МАШ з доплерографією).

2.1 Методи клініко-лабораторного обстеження

Всього під спостереженням перебувало 142 пацієнти, чоловіків — 76 (53,5%), жінок — 66 (46,5%). Мінімальний вік пацієнтів становив 19 років, максимальний — 59 років. У 96 (67,6%) з них при проведенні колоноскопії з біопсією встановлений діагноз НВК. У 95 (66,9%) обстежених при проведенні ДМАТ виявлено АГ. Таким чином сформовано три групи: «НВК + АГ» (34,5%); «НВК без АГ» (33,1%) та «АГ без НВК» (32,4%). Дизайн дослідження представлено на рисунку 2.1.

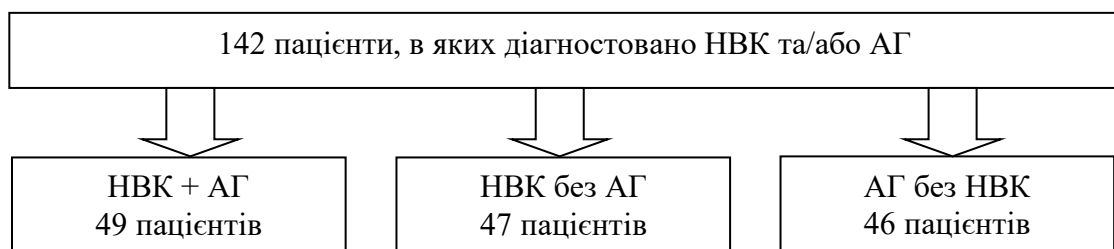


Рисунок 2.1 Дизайн дослідження

Також було обстежено 34 практично здорових осіб (18 чоловіків та 16 жінок) без будь-яких скарг з боку ШКТ віком від 19 до 59 років (контрольна група). За співвідношенням статей і середнім віком ($p = 0,70$ за критерієм Манна — Уїтні) не виявлено статистично значущих відмінностей між

групами. Обстеження та лікування пацієнтів проводилося в Українсько-німецькому гастроентерологічному центрі «ВУК-Київ». Пацієнти обстежувались 2 рази: при надходженні, через 6 тижнів після початку курсу терапії. Всі хворі спостерігалися в динаміці від 1 року до 3 років.

Критерії включення:

- Пацієнти мають досягти 18-річного віку.
- Вік обстежуваних пацієнтів від 18 до 60 років.
- Пацієнти повинні мати в анамнезі скарги, що свідчать про ураження ШКТ такі як: діарея (неоформлені чи рідкі випорожнення три або більше разів на добу) з або без слизу, з або без домішок крові.
- Пацієнти повинні мати нормальні показники артеріального тиску або підвищення артеріального тиску більше 140/90, та мати зміни, що відповідають I/II стадії артеріальної гіпертензії.
- Підписання інформованої згоди пацієнта для участі в дослідженні.

Критерії невключення:

- Небажання пацієнтів приймати участь у дослідженні.
- Наявність скарг з боку ШКТ у вигляді закрепу.
- Пацієнти з підтвердженим діагнозом Целиакія.
- Пацієнти з колоректальним раком.
- Пацієнти з хворобою Крона.
- Пацієнти з псевдомембранозним колітом.
- Пацієнти з антибіотико-асоційованою діареєю.
- Пацієнти з паразитарною інвазією кишечника.
- Пацієнти з дивертикулітом кишечника.
- Пацієнти з III стадією АГ.

Обстеження хворих на НВК проводилося за загальноприйнятою схемою, виходячи з діагностичних критеріїв Уніфікованого клінічного протоколу

первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт)» [96] та Клінічної настанови, заснованої на доказах «Запальні захворювання кишечника» [97].

Обстеження хворих на АГ проводилося за загальноприйнятою схемою, виходячи з діагностичних критеріїв Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)» [98] та Клінічної настанови, заснованої на доказах «Артеріальна гіпертензія» [99].

У відповідності з поставленими завданнями при вивченні скарг велику увагу приділяли клінічним особливостям, перебігу НВК у пацієнтів із супутньою АГ. Оцінювали інтенсивність та локалізацію абдомінального болю, частоту і характер стільця, наявність домішок у калі: слизу / крові, наявність ректальної кровотечі. Крім того, у пацієнтів визначали ЧСС, зміни маси тіла, температуру, наявність головного болю.

Проведення клінічного дослідження схвалено комісією з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол № 6 від 03.10.2022 р.). Дослідження відповідає міжнародним нормативним актам та законам України: «Основам законодавства України про охорону здоров'я» (1993), «Про лікарські засоби» (1996), «Про захист персональних даних» (2010). Усім пацієнтам було роз'яснено суть та етапи дослідження, вони підписали інформовану згоду на участь у клінічному дослідженні. Дослідження проведено з дотриманням принципів біоетики та законодавчих норм і вимог (Гельсінської декларації (2000) та законодавства України), участь у ньому була добровільною й анонімною. Пацієнтів ознайомили з інструкцією до препаратів, попередили про можливі побічні ефекти та індивідуальну непереносність. Відмова від участі в дослідженні була можлива на будь-якому етапі з подальшим отриманням необхідної медичної допомоги.

2.2 Ендоскопічні та морфологічні методи дослідження

Ендоскопічні дослідження товстої кишки проводилися за загальноприйнятими методиками з використанням відеокOLONOSКОПУ (процесор Olympus EVIS EXERA II CV-180, апарат CF-H180L, Olympus Corporation, Японія) проводили з узяттям біоптатів слизової оболонки товстої кишки. Під час виконання колоноскопії згідно з рекомендаціями брали по два біоптати з кожного з п'яти сегментів товстої кишки (висхідної ободової, поперечної, низхідної, сигмоподібної та прямої кишки) і термінального відділу клубової кишки. Ендоскопічна оцінка тяжкості НБК була оцінена за Mayo ulcerative colitis system. Для стандартизації результатів ендоскопічного дослідження використовували «Мінімальну стандартну термінологію в ендоскопії травної системи», яка рекомендована для використання Всесвітньою організацією ендоскопії травної системи. При проведенні колоноскопії оцінювали стан просвіту кишки, тонус, відсутність чи наявність нальоту, вираженість складок, судинного малюнка, гіперемії, набряку слизової оболонки і контактної кровоточивості, наявність рихлості, зернистості слизової оболонки, наявність ерозій, виразок та геморагій, поліподібних утворень (псевдополіпів).

Після колоноскопії було проведено морфологічне дослідження біоптату слизової товстої кишки в ТОВ «СІ ЕС ДІ ЛАБ», виконували стандартне гістологічне дослідження з морфологічною оцінкою ступеня активності захворювання. Отриманий матеріал фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну (рН 7,4) упродовж 24 — 48 год, обробляли за загальноприйнятою методикою та заливали в парафін. За допомогою мікротома (Thermo Fisher Scientific, США) із парафінових блоків виготовляли серійні зрізи товщиною 2 мкм, які забарвлювали гематоксиліном та еозином, ставили PAS-реакцію.

2.3 Методи оцінки фекального кальпротектину, фекального лактоферину, зонуліну в сироватці крові

Визначення рівня кальпротектину та лактоферину в калі й зонуліну в сироватці крові проводили з допомогою ІФА. ІФА (Bühlmann fCAL ELISA, Швейцарія) — це тест для кількісного визначення *in vitro* кальпротектину в зразках калу людини, призначений для оцінки запалення слизової оболонки кишечника. Для процедури екстракції потрібно <1 г нативного зразка калу. Забір зразка калу проводили у пробірку без будь-яких хімічних або біологічних добавок. Показник кальпротектину у фекальних екстрактах селективно вимірювали методом сендвіч-ІФА. Планшет для мікротитрації ІФА (Bühlmann fCAL) вкритий моноклональним антитілом (mAb), високоспецифічним до гетеродимерних і полімерних комплексів кальпротектину. Екстракти зразків фекалій пацієнта, контролю для визначення прийнятності ІФА та калібратори завантажують у лунки мікропланшета. Після 30-хвилинної інкубації за кімнатної температури та етапів промивання антитіло для виявлення (Ab), кон'юговане з пероксидазою хрому (HRP), виявляє молекули кальпротектину, зв'язані з антитілом захоплення на планшеті. Після інкубації та подальших етапів промивання додають хромогенний субстрат HRP, тетраметилбензидин (ТМБ, сполука синього кольору) із подальшою зупинкою реакції (зміна кольору на жовтий). Поглинання вимірюють при довжині хвилі 450 нм. Вміст кальпротектину в зразках визначають за допомогою калібрувальної кривої, побудованої на підставі виміряних значень калібратора. Нормативними показниками фекального кальпротектину є значення < 50 мкг/г калу.

Для кількісного визначення рівня лактоферину в калі також використовували ІФА (ScheBo Lactoferrin Smart Stool Test, Німеччина). Підвищені концентрації лактоферину спостерігаються при гострому та хронічному ЗЗК. Цей показник використовують для моніторингу перебігу НВК. Лактоферин — лужний поліпептид із нейтрофільних гранулоцитів, що міститься в слизовій оболонці кишечника та виконує антибактеріальну

функцію. Він є чутливим і дуже специфічним показником для виявлення запалення кишечника, оскільки лактоферин, виявлений у калі, корелює з міграцією гранулоцитів зі стінки в просвіт кишечника. Лактоферин можна використовувати для моніторингу за хворобою Крона та НБК [100, 101].

Зразком для визначення лактоферину є кал у невеликій кількості (розміром з горошину). Зразок калу екстрагують у ScheVo Мастер Квік Преп, а потім визначають кількісним ІФА. Важливо, щоб зразок калу не контактував з водою або сечею. ІФА-плашка вкрита моноклональними антитілами, які розпізнають лише лактоферин людини. Лактоферин зі зразків калу, стандартів і контролю зв'язується з антитілами та іммобілізується на плашці. Комплекс моноклональних антипухлинних лактоферин-біотин і пероксидази (POD)-стрептавідин зв'язується з лактоферином під час інкубації. Пероксидаза окиснює субстрат ТМБ. Концентрацію окисненого ТМБ визначають фотометрично. Референтні концентрації лактоферну у калі: точка відсікання: 7,25 мкг/г калу. Значення $\geq 7,25$ мкг лактоферину/г калу вважаються підвищеними.

Дослідження вмісту зонуліну в сироватці крові проводили за допомогою ІФА (IDK Zonulin ELISA, Immunodiagnostic AG, Німеччина). Зонулін є людським аналогом білка токсину *Zonula occludens* (Zot), що виробляється *Vibrio cholerae*, який регулює щільні з'єднання травного тракту. Зонулін зв'язується зі специфічним рецептором на поверхні кишкового епітелію та запускає каскад біохімічних реакцій, що спричиняє ослаблення щільного з'єднання і підвищення проникності кишкового епітелію. Це дає змогу деяким речовинам проходити крізь нього й активувати імунні реакції. Підвищена проникність кишечника (синдромом «дірявого» кишечника) пов'язана з метаболічним синдромом, ожирінням та деякими автоімунними, запальними й неопластичними захворюваннями. Установлено, що підвищена проникність кишкового епітелію відіграє важливу роль при таких захворюваннях, як розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, астма та ЗЗК.

Описаний ІФА (ELISA, Immundiagnostik AG, Німеччина) призначений для кількісного визначення пептидів сімейства зонулінів (zonulin family peptides (ZFP)) у сироватці крові. Цей аналіз ґрунтується на методі конкурентного ІФА. Біотинільований ZFP трейсер додають до зразків, стандартів і контролів. Аліквоти оброблених зразків, стандарти й контролі переносять та інкубують у лунках мікротитрувальних плашок, вкритих поліклональними антитілами до ZFP. Під час інкубації вільний цільовий антиген у зразках конкурує з біотинільованим ZFP трейсером за зв'язування з поліклональними антитілами до ZFP, іммобілізованими в лунках мікротитрувальних плашок. Незв'язані компоненти видаляються на етапі промивання. Під час другого етапу інкубації стрептавідин, мічений пероксидазою, який зв'язується з біотинільованим ZFP трейсером, додають у кожен лунку мікротитрувальної плашки. Після етапу промивання для видалення незв'язаних компонентів додають субстрат пероксидази ТМБ. Ферментативну реакцію припиняють додаванням кислого стоп-реагента. Колір змінюється з синього на жовтий. Коефіцієнт поглинання вимірюють на фотометрі за довжини хвилі 450 нм. Інтенсивність жовтого кольору обернено пропорційна концентрації ZFP у зразку. Висока концентрація ZFP у зразку зменшує концентрацію біотинільованого ZFP трейсера, зв'язаного з іммобілізованими антитілами до ZFP, що знижує фотометричний сигнал. Криву дозової залежності одиниць оптичної густини від концентрації будують із використанням значень, отриманих для стандартів. ZFP, наявний у зразках пацієнтів, визначають із використанням цієї кривої. Нормативними показниками зонуліну в сироватці крові є значення <48 нг/мл.

2.4 Інструментальні методи обстеження

Обстеження кишечника проводили згідно з рекомендаціями та настановами Європейської федерації спілок УЗД в медицині та біології [7, 102]. У рекомендаціях прописано, що проведення ТАУЗД кишечника не потребує спеціальної підготовки та може виконуватися натще. Ми проводили

після УЗД органів черевної порожнини. Рекомендували за день до дослідження виключити з раціону продукти, що посилюють метеоризм. ТСК вимірювали перпендикулярно до стінки від межі між серозною оболонкою та власними м'язами до межі між слизовою оболонкою та просвітом [103]. ТАУЗД кишечника проводили на апараті Toshiba Aplio MX (Toshiba Medical Systems Corporation, Японія) з широкосмуговими конвексними 3–5 МГц та лінійними датчиками 5–16 МГц.

Обстеження кишечника розпочинали за допомогою конвексного датчика для первинної оцінки дистального відділу сигмоподібної кишки. Починали огляд з лівого нижнього квадранту живота або лівої надлобкової ділянки, з ідентифікацією клубових судин та лівого клубово-поперекового м'яза, розгортаючи датчик віялом за допомогою поступового притискання датчика для витіснення повітря в просвіті дистального відділу сигмоподібної кишки та більш чіткої візуалізації всіх шарів стінки кишки. Після того товсту кишку сканували проксимально, візуалізуючи низхідну ободову кишку до лівого нижнього краю міжреберних кісток або трохи нижче, для фіксації селезінкового вигину, потім визначали поперечно-ободову кишку, використовуючи стінку шлунка як анатомічний орієнтир. Далі сканували до печінкового вигину, вниз живота для візуалізації висхідної ободової кишки, сліпої кишки і, зрештою, до правого нижнього квадранта живота та/або правої надлобкової області для ідентифікації ілеоцекального клапана та кінцевого відділу клубової кишки, знову використовуючи клубові судини правого нижнього квадранта та клубово-поперековий м'яз як орієнтир для правильної ідентифікації кінцевого відділу верхньої клубової кишки.

Оглядом скануючи за методом «газонокосіння», проводячи вгору та вниз по середній частині живота візуалізували решту проксимального відділу тонкої кишки. Необхідним було віддиференціювати товсту та тонку кишку одну від одної. Це здійснюється на основі спостереження за посиленою моторикою кишки та пасажу кишкового вмісту в тонкій кишці порівняно з товстою кишкою. Після завершення оцінки стану кишечника за допомогою

конвексного датчика проводили ретельну повторну оцінку всієї товстої та тонкої кишки задля визначення активності запалення при НВК за допомогою лінійного високочастотного датчика. Вимірювання ТСК проводили для кожного сегмента як у поздовжніх, так і в поперечних зрізах, із фіксацією середніх значень вимірювань, зроблених на відстані не менше 1 см один від одного, що позначає товщину між межею просвіту та слизової оболонки та межею м'язово-серозної оболонки (рисунок 2.4.1 (a)). Оцінку посилення васкуляризації стінки кишечника проводили за допомогою кольорового доплерівського картування (КДК) в кожному сегменті з використанням модифікованої шкали Лімберга, яка становить 3 бали: 0 балів = відсутній сигнал; 1 бал = короткі сигнали всередині кишечника. 2 бали = тривалі сигнали всередині кишечника та 3 бали: тривалі сигнали всередині та зовні кишечника [103] (рисунок 2.4.1 (b)).

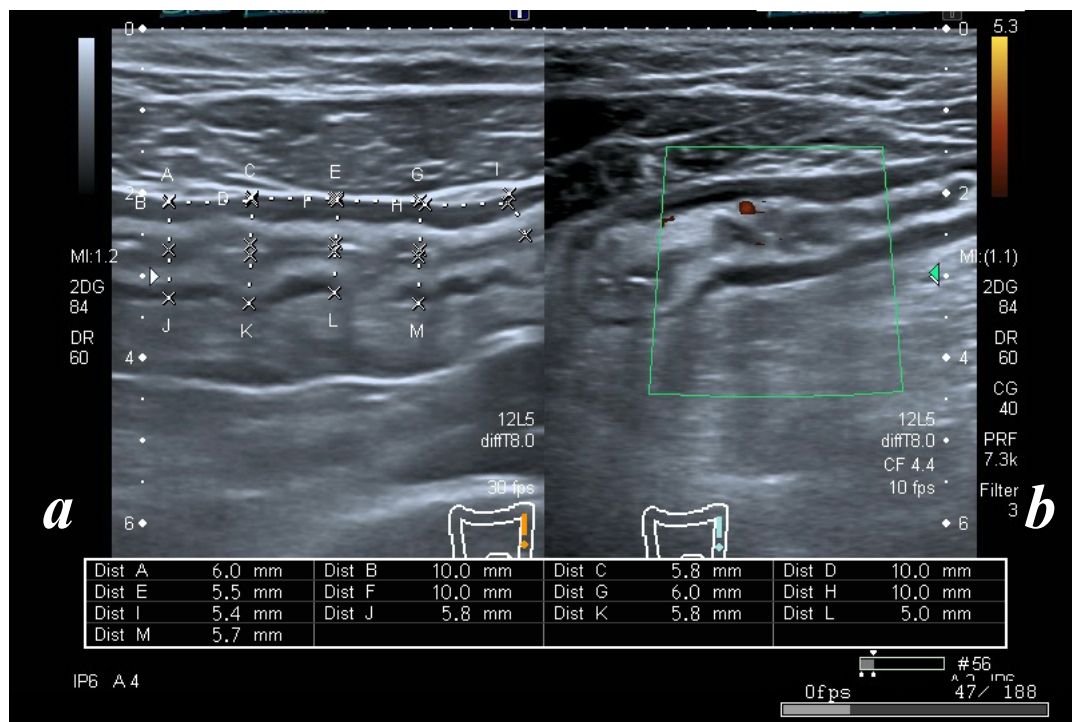


Рисунок 2.4.1 Пацієнт Л. з НВК, 39 років. Застосування лінійного датчика, 5–16 МГц.

- (a) визначається потовщення стінки кишечника зі збереженою шаровою структурою. Виміри зроблені перпендикулярно до стінки кишечника через 1 см.

(b) Для оцінки васкуляризації патологічно зміненої стінки кишечника застосовано КДК (енергетичний доплер).

Два інші параметри, які слід оцінювати в кожному сегменті – це запалення прилеглої жирової клітковини та наявність або втрата стратифікації шарів стінки кишечника.

Основними сегментами кишечника, що були нами оцінені є сигмоподібна ободова кишка, низхідна ободова кишка, поперечно-ободова кишка, висхідна ободова кишка, сліпа кишка та дистальний відділ клубової кишки. Візуалізація прямої кишки була ускладнена та могла бути виконана лише у пацієнтів з астеничною тілобудовою та наповненим сечовим міхуром на момент обстеження. Навіть при візуалізації прямої кишки нормальні значення не були чітко визначеними, оскільки нормальна візуалізація була ускладнена, що більше вказує на необхідність огляду проктолога, проведення колоноскопії чи визначенні неінвазивних біомаркерів запалення.

Нормальна товщина стінки кишечника по літературним даним зазвичай становить ≤ 3 мм (при використанні легкої компресії) [91]. В розправленому стані до 2 мм. Виявлення товщини стінки кишечника >4 мм свідчило про наявність запалення в кишечнику [7]. На рисунку 2.4.2 зображено пошарову структуру стінки кишки з описом [104].

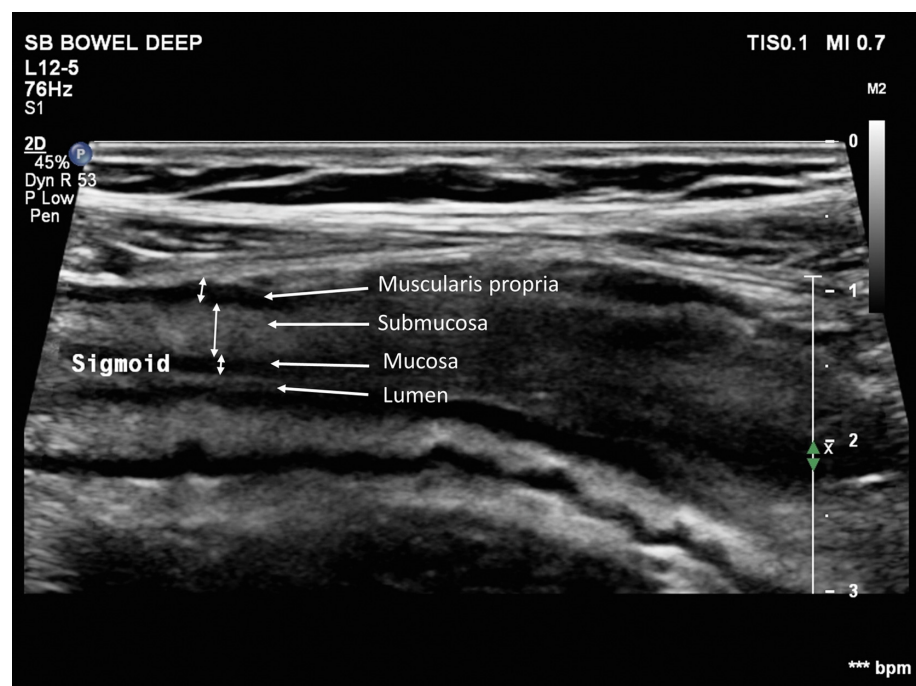


Рисунок 2.4.2 Шари стінки кишки на УЗД (по de Voogd, Floris et al. “Intestinal Ultrasound Is Accurate to Determine Endoscopic Response and Remission in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Longitudinal Prospective Cohort Study.” *Gastroenterology* vol. 163,6 (2022): 1569-1581. doi:10.1053/j.gastro.2022.08.038).

Слизова оболонка була ідентифікована як чорний шар між просвітом та підслизовою оболонкою. Підслизова оболонка була ідентифікована як сірий шар між слизовою оболонкою та власною м'язовою оболонкою. Власна м'язова оболонка була ідентифікована як чорний шар між підслизовою оболонкою та серозною оболонкою.

ДМАТ проводили на апараті CardioSpy (Labtech Ltd, Угорщина), версія програмного забезпечення V4.04.RC24, версія рекордера V1.16., обстеження починали зранку. Тривалість обстеження становила 24 години. Виділялося три періоди запису: день (06:00 – 22:00), ніч (22:00 – 06:00) та протягом 24-х годин. Кожен пацієнт вів запис в щоденнику та зазначав час повсякденної діяльності (наприклад, час прийому їжі, спорожнення кишечника, сон, відчуття стресу). Вимірювання АТ проводили кожні 15 хв удень і кожні 30 хв уночі. Визначали, мінімальний (AT_{min}) і максимальний (AT_{max}) та середнє арифметичне АТ – для САТ, ДАТ. Результати ДМАТ у всіх пацієнтів були належної технічної якості (щонайменше 80% дійсних показань).

Ультразвукове дослідження ЕхоКГ з доплерографією хворих було проведене на ультразвуковому апараті “Vivid-7 Pro” (“General Electric”, США). Пацієнтам проводилася трансторакальна ЕхоКГ та доплерехокардіографія в одновимірному (М) і двовимірному (В) режимах, режимах постійнохвильової й імпульсно-хвильової доплерографії. Визначали діаметр висхідної аорти (ВА), розмір лівого передсердя (ЛП) у систолу, розмір правого шлуночка (ПШ) у діастолу, товщину міжшлуночкової перетинки (МШП), товщину задньої стінки лівого шлуночка (ЗСЛШ), кінцево-діастолічний (КДР) та кінцево-систолічний розміри (КСР) ЛШ, кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-

систоличний об'єми (КСО) ЛШ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ та ударний об'єм (УО) ЛШ. Розраховували індекс КДО ЛШ, за допомогою лінійних розмірів визначали відносну товщину стінок (ВТС) ЛШ, масу міокарда ЛШ з використанням формул, рекомендованих Американським товариством з ЕхоКГ (ASE, 2015).

Ультразвукове дослідження МАШ з доплерографією було проведене на ультразвуковому апараті Toshiba Aplio MX (Toshiba Medical Systems Corporation, Японія) з лінійним ультразвуковим датчиком 5–16 МГц.

При визначенні УЗД параметрів МАШ судини досліджували у В-режимі з КДК кровотоку в передньобоковому, задньобоковому та медіолатеральному напрямках. Вимірювали діаметри загальних сонних артерій (ЗСА), ВСА, хребтових артерій (ХА), товщину КІМ у ЗСА, V_{ps} та V_{ed} у всіх судинах.

Оцінювали хід МАШ – наявність або відсутність їх деформацій. Пацієнтів обстежували в положенні лежачи на спині, голова повернута на 45° від місця сканування. Обидві ЗСА були відскановані поздовжньо для візуалізації КІМ та атеросклеротичної бляшки (АБ). Остання визначалася як фокальна структура, котра випиналася в артеріальний просвіт не менше ніж на 0,5 мм, або на 50% від товщини навколишньої intima-media, або товщина перевищувала 1,5 мм від межі media-adventitia до межі intima-просвіт судини.

2.5 Методи статистичної обробки

Аналіз даних проведено за допомогою вбудованих засобів статистичного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel і пакета прикладних програм SPSS 23.0, «Statistica 10» із використанням критеріїв оцінки вірогідності результатів дослідження (непараметричного U-критерію Манна — Уїтні, Т-критерію Вілкоксона). Для опису розподілу демографічних та клінічних параметрів використовували середнє арифметичне значення (М), стандартне відхилення (СВ), медіану (Me), мінімум (Min) і максимум (Max), рівень досягнутої статистичної значущості (р). Порівняння груп проведене з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (one-way ANOVA).

Застосовувалися графічні методи, методи інтервального оцінювання (побудова довірчих інтервалів (ДІ) для M або Me , залежно від узгодженості даних з нормальним законом розподілу), методи коваріаційного аналізу (КА) (ANCOVA) з наступним застосуванням аналізу контрастів. Для оцінки виконання передумов КА робилася перевірка нормальності розподілу залишків КА. У разі, якщо залишки були розподілені не нормально, виконувався КА на рангах (ANCOVA on ranks).

Критерій Манна — Уїтні або критерій Стьюдента для незалежних вибірок (залежно від нормальності розподілу даних) застосовували для оцінки статистичної значущості відмінностей між групами. Силу зв'язку між параметрами оцінювали за допомогою кореляційного аналізу Спірмена. Для виконання порівнянь за рівень значущості прийнято $<0,05$. Для аналізу відповідності розподілу даних нормальному закону застосовували критерій Шاپіро — Уїлка при рівні значущості 0,01. Аналіз отриманих результатів проводили відповідно до загальноприйнятих рекомендацій.

РОЗДІЛ 3. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ З НЕСПЕЦИФІЧНИМ ВИРАЗКОВИМ КОЛІТОМ ТА СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.

3.1 Клінічна характеристика хворих на НВК та АГ

Залежно від наявності НВК та показників АТ 142 пацієнти поділені на три групи: групу I — 49 хворих на НВК із супутньою АГ, групу II — 47 хворих на НВК без супутньої АГ, групу III — 46 хворих на АГ без НВК. Розподіл пацієнтів за статтю у цих групах наведено в табл. 3.1.1, де показано, що між групами не було статистично значущих відмінностей за статтю.

Таблиця 3.1.1

Розподіл пацієнтів у групах за статтю

Стать	НВК + АГ		НВК без АГ		АГ без НВК		Р-значення
	п	%	п	%	п	%	
Чоловіча	26	53,1	25	53,2	25	54,3	0,991
Жіноча	23	46,9	22	46,8	21	45,7	
Усього	49	100,0	47	100,0	46	100,0	-

При визначенні ІМТ, в I групі надмірну вагу та ожиріння мали 15,6% та 7,9%, в II групі ці показники становили 12,7% та 6,3% відповідно, при цьому 4% пацієнтів I та II груп мали недостатню вагу.

На рисунку 3.1.1 зображено показники САТ з середнім арифметичним значенням (M), мінімальними (min) і максимальними значеннями (max). На рисунку 3.1.2 відповідно показники ДАТ з показниками M, min, max значеннями.

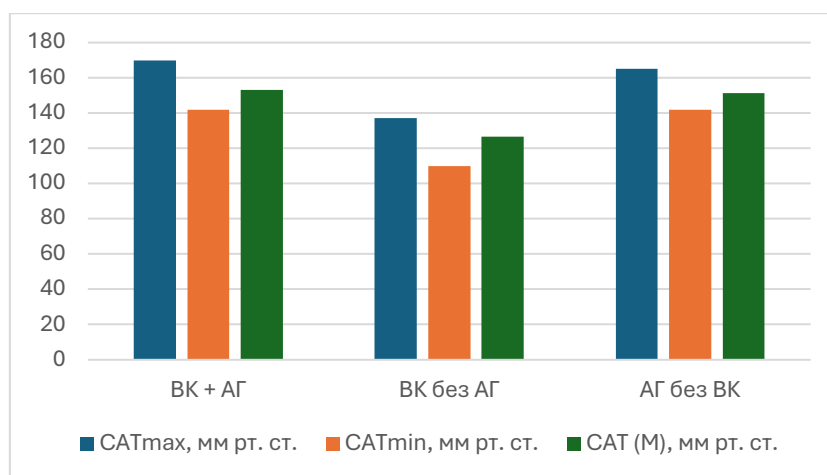


Рисунок 3.1.1 Показники добового монітування САТ по групам.

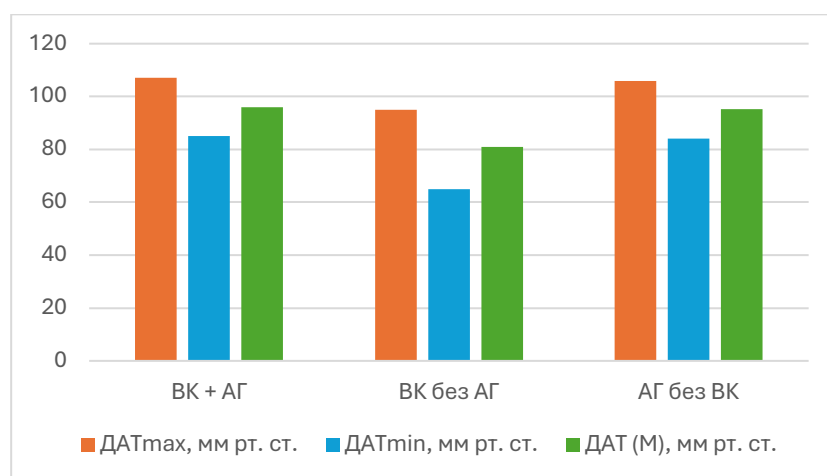


Рисунок 3.1.2 Показники добового монітування ДАТ по групам.

Так як для кожного параметра, а саме: вік, тяжкість НВК за шкалою Мейо (оцінена в балах: 1, 2, 3) табл. 3.1.2 [96], тривалість захворювання на НВК, показники систолічного САТ та діастолічного ДАТ, хоча б в одній групі дані розподілені ненормально, то мірою центральної тенденції, за допомогою якої можна описати параметри в групах, є медіана, а розкид даних можна представити у вигляді мінімального і максимального значень.

Таблиця 3.1.2

Шкала Мейо

Індекс Мейо	0	1	2	3
Частота випорожнень	Норма	1-2 рази на день більше норми	3-4 рази на день більше норми	П'ять разів на день більше норми

Ректальна кровотеча	Відсутня	Із прожилками крові	Очевидна	Інтенсивна
Стан слизової оболонки	Норма	Слабка кровоточивість	Кровоточивість середньої інтенсивності	Спонтанна кровотеча
Загальна оцінка лікаря	Норма	Легкого перебігу	Середньотяжкого перебігу	Тяжкого перебігу

У табл. 3.1.3 наведені міри центральної тенденції параметрів, що аналізуються, у кожній групі з 95% ДІ для них. Так як для параметрів, що аналізуються, в більшості випадків дані в групах були розподілені ненормально, відповідно, мірою центральної тенденції для них є медіана, тому в цій таблиці наведено довірчі інтервали для медіани.

Таблиця 3.1.3

Міри центральної тенденції в групах (середнє арифметичне і медіана) з 95% ДІ для них

Параметр	Група	Статистичний показник	Значення	95% ДІ	
				НГ	ВГ
Вік, роки	НВК+АГ	Медіана	38	32	47
	НВК без АГ	Медіана	41	35	43
	АГ без НВК	Медіана	40,5	34	49
Тяжкість НВК за Мейо, бали	НВК+АГ	Середнє арифметичне*	2,02	1,85	2,19
	НВК без АГ		1,89	1,70	2,09
Тривалість захворювання на НВК, роки	НВК+АГ	Медіана	4	3	6
	НВК без АГ	Медіана	2,5	2	4
САТ, мм рт.ст	НВК+АГ	Медіана	153	150	155
	НВК без АГ	Медіана	127	123	134
	АГ без НВК	Медіана	150	148	154
ДАТ, мм рт.ст	НВК+АГ	Медіана	95	95	95

Параметр	Група	Статистичний показник	Значення	95% ДІ	
				НГ	ВГ
	НВК без АГ	Медіана	83	80	85
	АГ без НВК	Медіана	95	95	96

* Для параметра «Тяжкість НВК за шкалою Мейо» наведені середні арифметичні, так як вони, в силу обмеженості цієї шкали (0 – 3 бали) краще дозволяють охарактеризувати кожен групу за цим параметром.

Медіана віку в групі «НВК + АГ» становила 38 років [95% ДІ: 32 – 47 років], в групі «НВК без АГ» — 41 рік [95% ДІ: 35 – 43 роки]. Відмінності між цими двома групами за віком були статистично незначущими ($p = 0,892$).

Графічно відмінності між групами за параметрами, що аналізуються, представлені на рисунках 3.1.3 – 3.1.7.

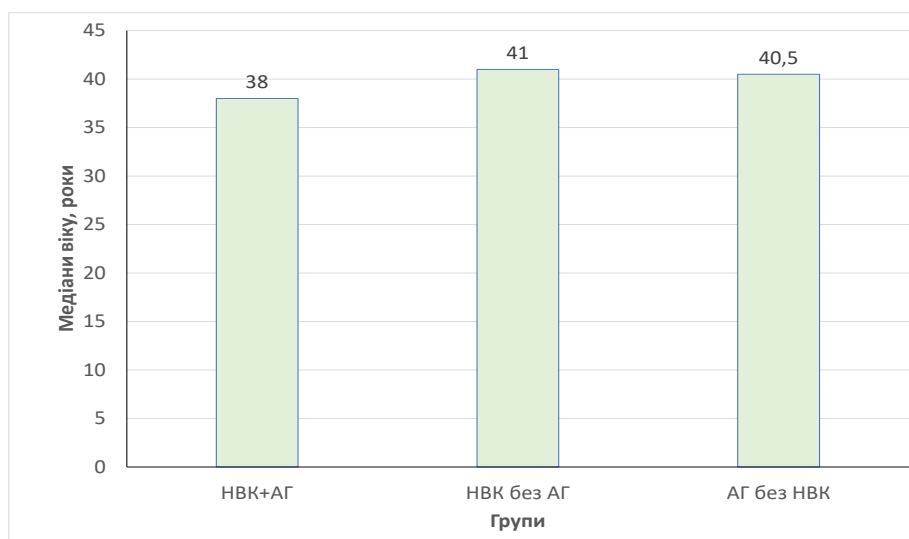


Рисунок 3.1.3 – Графічна інтерпретація відмінностей між групами за віком з використанням медіан

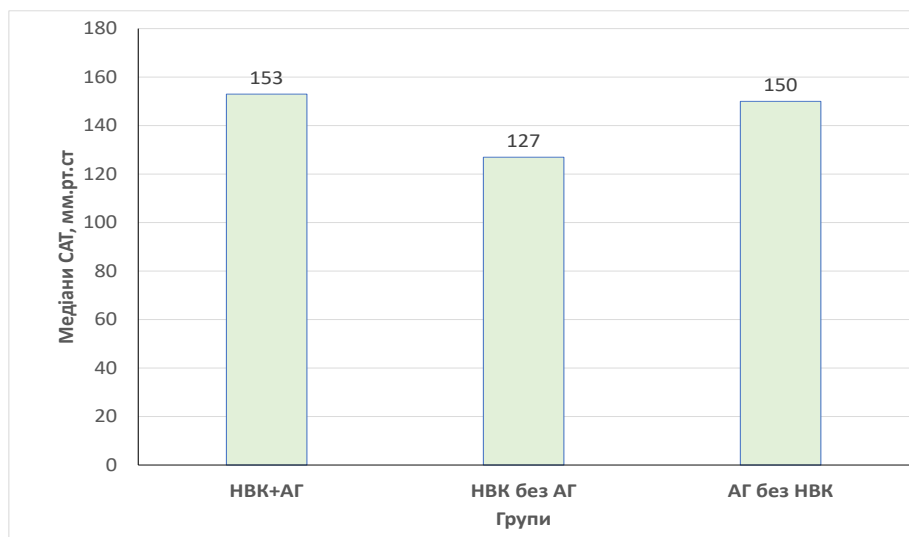


Рисунок 3.1.4 – Графічна інтерпретація відмінностей між групами за САТ з використанням медіан

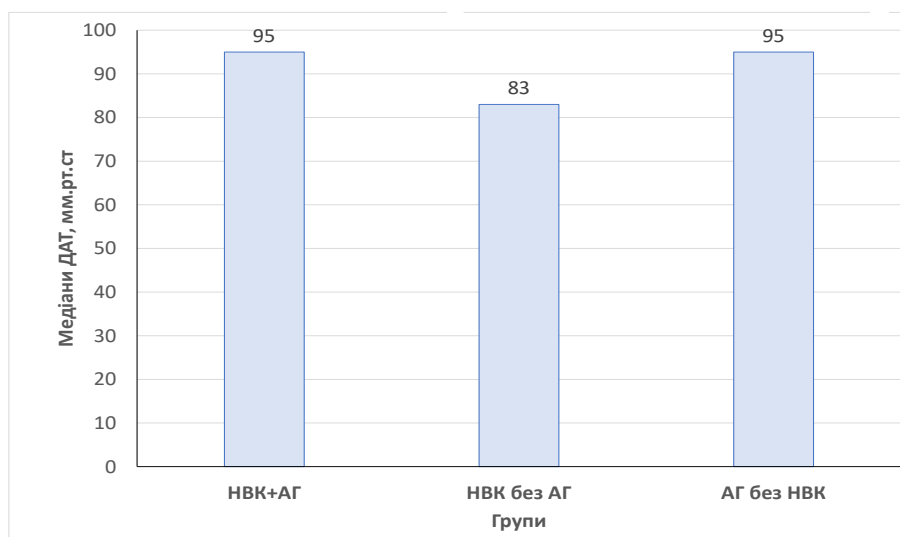


Рисунок 3.1.5 – Графічна інтерпретація відмінностей між групами за ДАТ з використанням медіан

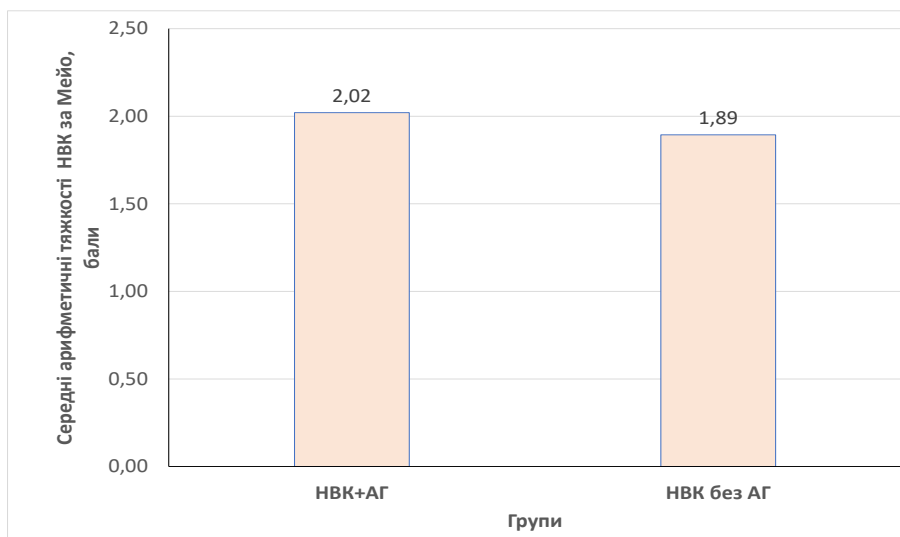


Рисунок 3.1.6 – Графічна інтерпретація відмінностей між групами за тяжкістю НВК за шкалою Мейо з використанням середніх арифметичних¹

¹ Застосування середніх арифметичних пов'язане з тим, що шкала Мейо є обмеженою (0 – 3 бали) і порядковою. І, хоча, мірою центральної тенденції має бути медіана (бо дані розподілені не нормально), середнє арифметичне краще узагальнює дані для певної групи.

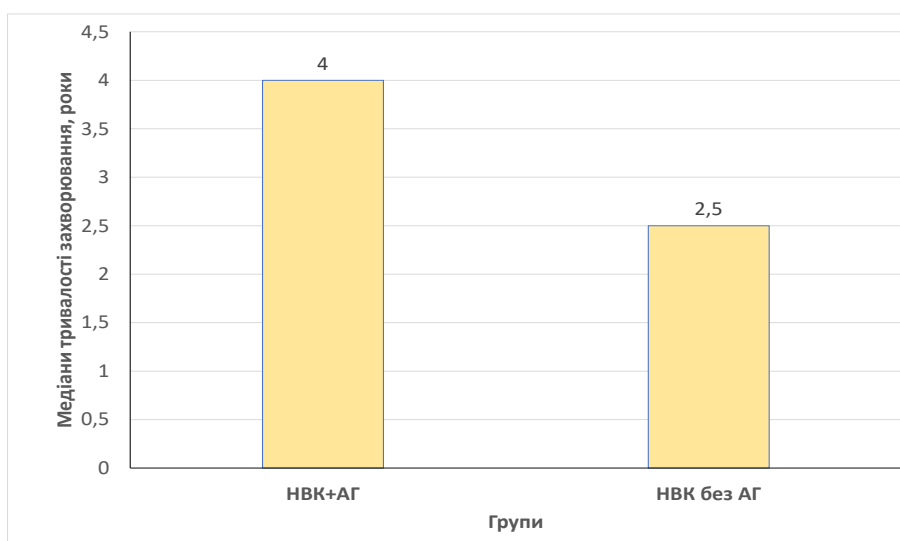


Рисунок 3.1.7 – Графічна інтерпретація відмінностей між групами за тривалістю захворювання на НВК з використанням медіан

Для оцінки однорідності цих груп за віком, тривалістю захворювання НВК, САТ і ДАТ застосовано критерій Манна — Уїтні, оскільки дані в групах не розподілені нормально, що показано в табл. 3.1.4.

Таблиця 3.1.4

Результати порівняння груп

Змінна	Критерій Манна — Уїтні (U)	Тест Вілкоксо на (W)	Z	P- значення	Висновок*
Вік	1133	2358	-0,136	0,892	Не значимі
Тривалість захворювання	776	1904	-2,766	0,006	Значимі
САТ	0	1128	-8,449	<0,001	Значимі
ДАТ	41,5	1169,5	-8,196	<0,001	Значимі
* Висновок зроблено при рівні значущості 0,05.					

Висновки.

На підставі результатів аналізу можна констатувати наступне.

1. Медіана віку в групі «НВК + АГ» становила 38 років [95% ДІ: 32 – 47 років], в групі «НВК без АГ» – 41 рік [95% ДІ: 35 – 43 роки] та в групі «АГ без НВК» – 40,5 років [95% ДІ: 34 – 49 років]. Відмінності між групами «НВК + АГ» і «АГ без НВК» та між групами «НВК без АГ» і «АГ без НВК» за віком були статистично не значимими ($p = 0,846$ та $p = 0,945$ відповідно).

2. Відмінності між групами «НВК + АГ» та «АГ без НВК» були статистично не значущими за САТ і ДАТ ($p = 0,245$ і $p = 0,484$ відповідно), що підтверджувало наявність АГ у цих групах.

3. Відмінності між групами «НВК без АГ» та «АГ без НВК» були статистично значущими за САТ і ДАТ ($p < 0,001$ для усіх порівнянь), що підтверджувало наявність АГ в групі «АГ без НВК» і його відсутність у групі «НВК без АГ».

3.2 Особливості клінічної картини у пацієнтів із НВК та супутньою АГ

Клінічна картина для пацієнтів з НВК була характерною та включала основні симптоми: біль у животі, діарею з домішками слизу / крові аж до ректальної кровотечі. Крім того, у пацієнтів відзначали прискорене серцебиття >90 уд/хв, зменшення маси тіла, субфебрилітет, головний біль. Поєднання НВК та АГ мало обтяжувальний характер та включало симптоматику, що була характерна і для пацієнтів із АГ. Основні скарги пацієнтів досліджуваних груп представлено в табл. 3.2.1.

Таблиця 3.2.1

Клінічна симптоматика у пацієнтів досліджуваних груп

Основні скарги	Наявність скарги	НВК + АГ	НВК без АГ	АГ без НВК
Всього		n=49 (100,0 %)	n=47 (100,0 %)	n=46 (100,0 %)
Головний біль, n (%)	Так	28 (57,1%)	7 (14,9%)	31 (67,4%)
	Немає	21 (42,9%)	40 (85,1%)	15 (32,6%)
Запаморочення, n (%)	Так	9 (18,4%)	6 (12,8%)	5 (10,9%)
	Немає	40 (81,6%)	41 (87,2%)	41 (89,1%)
Прискорене серцебиття, n (%)	Так	19 (38,8%)	9 (19,1%)	17 (37,0%)
	Немає	30 (61,2%)	38 (80,9%)	29 (63,0%)
Нудота, n (%)	Так	7 (14,3%)	3 (6,4%)	4 (8,7%)
	Немає	42 (85,7%)	44 (93,6%)	42 (91,3%)
Біль / дискомфорт у грудях, n (%)	Так	12 (24,5%)	3 (6,4%)	10 (21,7%)
	Немає	37 (75,5%)	44 (93,6%)	36 (78,3%)
Біль у животі, n (%)	Так	38 (77,6%)	32 (68,1%)	5 (10,9%)
	Немає	11 (22,4%)	15 (31,9%)	41 (89,1%)
Діарея, n (%)	Так	47 (95,9%)	42 (89,4%)	2 (4,3%)
	Немає	2 (4,1%)	5 (10,6%)	44 (95,7%)

Основні скарги	Наявність скарги	НВК + АГ	НВК без АГ	АГ без НВК
Всього		n=49 (100,0 %)	n=47 (100,0 %)	n=46 (100,0 %)
Втрата маси тіла, n (%)	Так	24 (49,0%)	17 (36,2%)	3 (6,5%)
	Немає	25 (51,0%)	30 (63,8%)	43 (93,5%)
Субфебрилітет, n (%)	Так	28 (57,1%)	23 (48,9%)	1 (2,2%)
	Немає	21 (42,9%)	24 (51,1%)	45 (97,8%)

Примітка – достовірність різниці показників між групами $p < 0,05$.

На рисунку 3.2.1. можна побачити, що біль у животі, діарею, зменшення маси тіла, субфебрилітет відзначали у більшій кількості пацієнтів у групах «НВК + АГ» та «НВК без АГ» через наявність НВК і відсутність його у пацієнтів групи «АГ без НВК» ($p < 0,05$). Головний біль, прискорене серцебиття, біль у грудях частіше відмічали в групах «НВК + АГ» та «АГ без НВК», що обумовлено наявністю АГ у цих двох групах і відсутністю у групі «НВК без АГ» ($p < 0,05$). Першочерговими симптомами, що вказують на підвищення АТ у пацієнтів з НВК, за даними опитування, були головний біль та серцебиття. Запаморочення зустрічалось в усіх групах майже з однаковою частотою, дещо частіше в групі пацієнтів з «НВК + АГ», що обумовлено наявністю коморбідної патології.

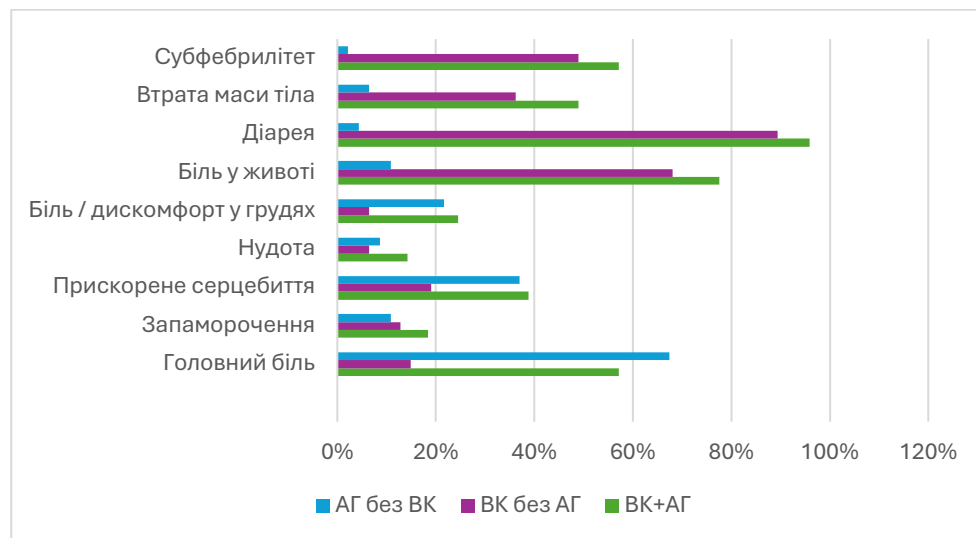


Рисунок 3.2.1 Основні симптоми у досліджуваних групах.

Біль у животі, пацієнти відмічали переважно у нижній частині живота або зліва, частіше ниючого характеру, що посилювався перед дефекацією. Оскільки діарея є одним з найхарактерніших симптомів при НВК та зустрічається доволі часто з домішками крові, слизу або гною, ми дослідили більш прицільно частоту наявності патологічних домішок у стугі, що відображено на діаграмі у відсотках в групах: «НВК + АГ» та «НВК без АГ» на рисунку 3.2.2.

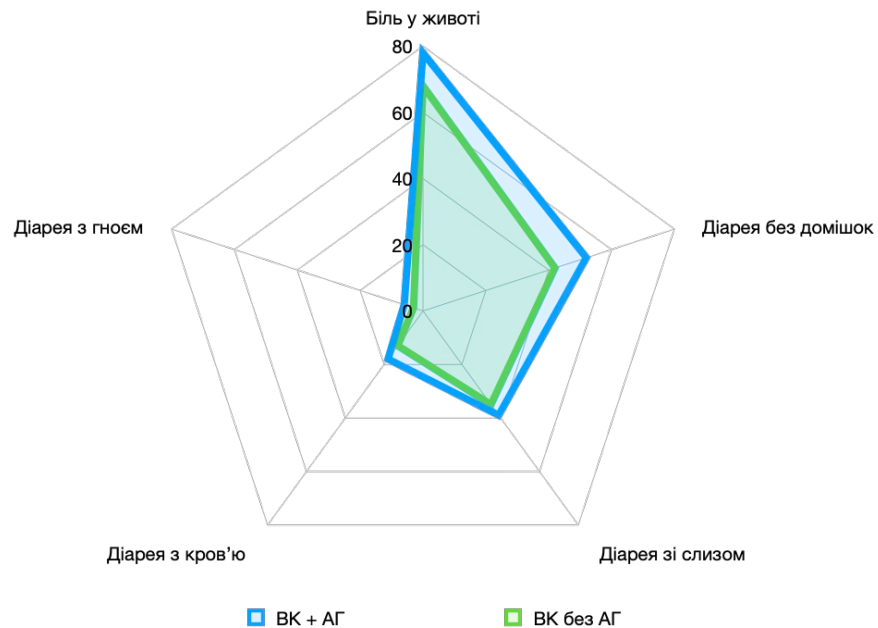


Рисунок 3.2.2 Діаграма порівняння наявності патологічних домішок в калі під час дефекації.

Після консультацій гастроентеролога було призначено огляд проктолога для проведення проктологічного огляду (огляд та пальпація перианальної ділянки, пальцьове дослідження, виконання огляду ректальним дзеркалом, ректосигмоскопії. У пацієнтів з НВК зміни слизової оболонки були характерними: слизова оболонка гіперемована, рихла, зерниста, визначалася набряклість з нальотами фібрину та ерозіями.

Часто ЗЗК пов'язані з наявністю позакишкових проявів, які, проходять паралельно з запаленням в кишечнику та погіршують якість життя пацієнтів. У групах пацієнтів, де був присутній НВК, спостерігалися такі позакишкові прояви як: артрит, ураження ротової порожнини, шкірні прояви та склерит, увеїт. Ревматоїдний артрит зустрічався у 2,1% пацієнтів, вузлувата еритема

взагалі є найпоширенішим шкірним проявом ЗЗК, та була виявлена у 2,7% пацієнтів з НВК. Оральні прояви у пацієнтів з НВК зустрічалися в 21,7% та були неспецифічними: рецидивуючі афтозні виразки, атрофічний глосит, печіння в роті, ангулярний хейліт, сухість у роті, зміна смаку, галітоз та пародонтит.

Рецидивуюча афтозна виразка проявлялася рецидивуючими нападами однієї або кількох неглибоких, округлих або овальних болючих виразок, що мали чіткі межі, червоний та злегка піднятий край, покриті жовтою або білою псевдомембраною. Незначні рецидивні виразки зустрічалися найчастіше у пацієнтів з НВК. Для атрофічного глоситу був характерний блискучий язик з червоним фоном, біль, печіння на слизовій оболонці рота та сухість у роті. Ангулярний хейліт зустрічався доволі часто — 17,4% та проявлявся наявністю еритеми, лущенням, виразкуванням та утворення кірочок на куточках губ разом із прилеглою шкірою. Крім того, у пацієнтів із НВК спостерігалось порушення смакових відчуттів, а саме: солоного, солодкого, гіркого, але вони повідомляли про посилення кислого смаку. У 39,7% пацієнтів з НВК спостерігалася зміна смаку, тоді як у 59,7% пацієнтів з НВК спостерігався галітоз. Дані літератури свідчать, що пародонтит є одним із найпоширеніших захворювань ротової порожнини, тісно пов'язаним із системними захворюваннями; що невіддільно від системної та місцевої імунної дисрегуляції. Пацієнти групи «НВК + АГ» відзначали більш посилену кровоточивість ясен, пародонтит у порівнянні з групою «НВК без АГ» ($p < 0,05$).

Приблизно у 23,7% пацієнтів з НВК розвивалася мальнутриція. Недоїдання було обумовлене недостатнім споживанням харчових продуктів, наявністю мальабсорбції в ураженому кишечнику, збільшення споживання енергії, спричинене запаленням, та зміни в травленні та всмоктуванні через прийом ліків. У пацієнтів з НВК розвивалася анемія через дефіцит заліза, фолієвої кислоти та вітаміну В12 через брак харчування. Пацієнти відзначали сухість шкіри, ламкість та випадіння волосся. Наявність сухості у роті,

відчуття печіння слизової оболонки рота, була значно вищою у пацієнтів із залізодефіцитною анемією, ніж у тих, хто її не мав. Через мальабсорбцію пацієнти з НВК мали підвищений ризик дефіциту мікроелементів, включаючи кальцій, залізо, вітамін А, вітамін В12, вітамін D, фолієву кислоту, магній та цинк. Таким чином, у пацієнтів з НВК розвивалася анемія, сухість у роті, зміна смаку та галітоз через дефіцит поживних речовин.

Очні прояви зустрічалися у пацієнтів групи «НВК + АГ» з частотою 4,7%, в групі «НВК без АГ» — 1,9%. Переважно пацієнти відзначали появу склериту при активному запаленні в кишечнику. В групі «НВК + АГ» пацієнти з II стадією АГ скаржилися на біль, виражену розмитість, погіршення зору та почервоніння ока, що може бути обумовлено судинними змінами в очах на тлі АГ.

3.3 Методи клініко-лабораторного обстеження

Згідно з рутинною клінічною практикою, для оцінки активності НВК у пацієнтів вимірювали рівень сироваткового СРБ, оцінювали лейкоцити, ШОЕ. Зразки крові збирали за декілька днів до ендоскопічного обстеження.

Таблиця 3.3.1

Показники лабораторних досліджень

Параметр	Група	N	M	Me	СВ	МІН	МАКС
Лейкоцити, кількість клітин в л. крові ($\times 10^9/\text{л}$)	НВК+АГ	49	6,7	6,3	2,5	4,4	15,4
	НВК без АГ	47	6,1	5,6	1,4	4,3	9,9
	АГ без НВК	46	5,9	5,7	1,12	3,7	8,8
ШОЕ, мм/год	НВК+АГ	49	20,2	19,0	7,5	10,0	37,0
	НВК без АГ	47	15,8	15,0	6,9	4,0	33,0
	АГ без НВК	46	6,8	7,0	2,5	2,0	13,0
СРБ, мг/л	НВК+АГ	49	7,7	6,9	3,3	3,9	16,8
	НВК без АГ	47	7,4	7,3	3,3	3,1	15,5
	АГ без НВК	46	2,4	2,3	0,8	0,7	4,5

Примітка – достовірність різниці показників між групами $p < 0,05$.

Медіана по параметру лейкоцити в групі «НВК + АГ» становила $6,3 \times 10^9/\text{л}$, в групі «НВК без АГ» — $5,6 \times 10^9/\text{л}$ та в групі «АГ без НВК» — $5,7 \times 10^9/\text{л}$. Відмінності між всіма групами були статистично не значимими ($p > 0,05$).

Медіана по ШОЕ в групі «НВК + АГ» становила 19,0 мм/год, в групі «НВК без АГ» — 15,0 мм/год та в групі «АГ без НВК» — 7,0 мм/год. Відмінності між досліджуваними групами були статистично значимими ($p < 0,05$).

Медіана параметра СРБ в групі «НВК + АГ» становила 6,9 мг/л, в групі «НВК без АГ» — 7,3 мм/год та в групі «АГ без НВК» — 2,3 мм/год. Відмінності між групами «НВК + АГ» і «АГ без НВК» та між групами «НВК без АГ» і «АГ без НВК» за СРБ були статистично значимими ($p < 0,05$ для усіх порівнянь), що підтверджувало наявність в групах «НВК + АГ» та «НВК без АГ» НВК і відсутність його у пацієнтів групи «АГ без НВК». Відмінності між групами «НВК + АГ» і «НВК без АГ» були статистично не значимими ($p > 0,05$).

На завершення первинного обстеження хворих, було проаналізовано показники ліпідограми. Отримані результати показників ліпідограми представлені у табл. 3.3.2.

Таблиця 3.3.2

Показники ліпідограми (М $\pm$ СВ)

Показник	«НВК + АГ», n=49	«НВК без АГ», n=47	«АГ без НВК», n=46
ЗХ, ммоль/л	$5,11 \pm 0,99$	$4,74 \pm 1,04$	$4,45 \pm 0,66$
Тригліцериди, ммоль/л	$0,85 \pm 0,53$	$0,92 \pm 0,55$	$1,0 \pm 0,55$
ЛПНЩ, ммоль/л	$1,73 \pm 0,23$	$1,76 \pm 0,35$	$1,71 \pm 0,22$
ЛПВЩ, ммоль/л	$2,97 \pm 0,84$	$2,63 \pm 0,80$	$2,29 \pm 0,58$
Коефіцієнт атерогенності	$1,95 \pm 0,42$	$1,71 \pm 0,36$	$1,64 \pm 0,34$

Примітка – достовірність різниці показників між групами $p < 0,05$.

В групах «НВК + АГ» та «НВК без АГ» відмічалось підвищення середнього рівня ЗХ понад 4,5 ммоль/л. В групі «НВК + АГ» ЗХ >4,5 ммоль/л був виявлений у 35 пацієнтів, що становило 71,4% від загальної їх кількості. При цьому 8 пацієнтів (16,3%) мали рівень ЗХ більше від 6 ммоль/л. В групі «НВК без АГ» ЗХ >4,5 ммоль/л був виявлений у 28 пацієнтів, що становило 59,6 % від загальної їх кількості. В групі «АГ без НВК» ЗХ >4,5 ммоль/л був виявлений у 21 пацієнта, що становило 45,7 % від загальної їх кількості.

При оцінці ЛПНЩ між досліджуваними групами не відмічалось підвищення середнього рівня показників. В процесі дослідження не виявлено статистично значущі відмінності по ЛПНЩ між групами.

Згідно з ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias доведено, що при атеросклерозі зниження підвищеного рівня ЗХ та ЛПНЩ сприяє зниженню ризику розвитку серцево-судинних подій та смерті від будь-яких причин.

3.4 Інструментальні методи обстеження

За допомогою УЗД проводилося порівняння структурних та гемодинамічних параметрів магістральних артерій шиї (МАШ) між пацієнтами груп «НВК + АГ», «НВК без АГ» та «АГ без НВК».

Згідно отриманих результатів було встановлено, що при дослідженні діаметрів всіх МАШ було виявлено статистично значущі відмінності між групами «НВК + АГ» та «НВК без АГ» по діаметру лівої ВСА та правої хребтової артерії. В процесі дослідження виявлено статистично значущі відмінності між групами «НВК + АГ» та «АГ без НВК» по діаметру правої хребтової артерії, що відображено у табл. 3.4.1

Таблиця 3.4.1

Діаметр магістральних артерій шиї (М ± СВ)

Артерія	«НВК + АГ», n=49	«НВК без АГ», n=47	«АГ без НВК», n=46	Порівняння «НВК + АГ» і «НВК без АГ»	Порівняння «НВК + АГ» і «АГ без НВК»	Порівняння «НВК без АГ» і «АГ без НВК»
ЗСА права, мм	6,21 ± 0,74	6,05 ± 0,76	6,09 ± 0,81	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ЗСА ліва, мм	6,25 ± 0,86	6,10 ± 0,84	6,18 ± 0,86	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ВСА права, мм	5,21 ± 0,65	5,17 ± 0,61	5,19 ± 0,60	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ВСА ліва, мм	5,56 ± 0,74	5,24 ± 0,74	5,27 ± 0,73	p<0,05	p>0,05	p>0,05
ХА права, мм	3,63 ± 0,47	3,38 ± 0,48	3,37 ± 0,52	p<0,05	p<0,05	p>0,05
ХА ліва, мм	3,54 ± 0,45	3,37 ± 0,55	3,36 ± 0,57	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Примітка – достовірність різниці показників між групами p < 0,05.

1. ЗСА – загальна сонна артерія;
2. ВСА – внутрішня сонна артерія;
3. ХА – хребтова артерія.

Наступний параметр, що був оцінений – структурні особливості МАШ. У пацієнтів спостерігалася S-звивистість, С-звивистість, деформація судин шиї, що не впливало на гемодинамічні показники МАШ. Ознак гіпоплазії, візуальних ознак звуження не було виявлено.

В процесі дослідження було проведено ЕхоКГ з метою з'ясування наслідків впливу підвищеного АТ на структурно-гемодинамічні показники серця у групах. З табл. 3.4.2 видно, що в досліджуваних групах показник товщини ЗСЛШ перевищував верхню межу нормальних значень. Отримані дані вказують на схильність до переважання гіпертрофії міокарда ЛШ у обстежуваних пацієнтів.

Таблиця 3.4.2

Ультразвукові параметри серця (М ± СВ)

Параметр	НВК + АГ, n=49	НВК без АГ, n=47	АГ без НВК, n=46	Порівняння «НВК + АГ» і «НВК без АГ»	Порівняння «НВК + АГ» і «АГ без НВК»	Порівняння «НВК без АГ» і «АГ без НВК»
Розмір ЛП, см	3,61 ± 0,82	3,45 ± 0,51	3,52 ± 0,48	p >0,05	p >0,05	p >0,05
Розмір ПШ, см	3,05 ± 0,52	2,83 ± 0,31	2,72 ± 0,33	p <0,05	p <0,01	p >0,05
Розмір МШП, см	1,18 ± 0,23	1,12 ± 0,15	1,17 ± 0,18	p >0,05	p >0,05	p >0,05
Розмір ЗСЛШ, см	1,16 ± 0,22	1,14 ± 0,12	1,17 ± 0,13	p >0,05	p >0,05	p >0,05
КДО, мл	135,15 ± 18,73	128,88 ± 12,13	134,81 ± 14,17	p >0,05	p >0,05	p >0,05
КСО, мл	41,56 ± 9,92	38,11 ± 11,74	42,84 ± 10,56	p >0,05	p >0,05	p >0,05
ФВ, %	68,85 ± 2,93	69,60 ± 2,07	67,65 ± 1,15	p >0,05	p <0,05	p <0,01

Примітка – достовірність різниці показників між групами p <0,05.

Відмінності між групами «НВК + АГ» та «НВК без АГ» по розміру ПШ були статистично значущими (p >0,05). При порівнянні груп «НВК + АГ» і «АГ без НВК» було виявлено статистично значущі відмінності по розміру ПШ (p <0,01) та по ФВ (p <0,05). В процесі дослідження виявлено статистично значущі відмінності між «НВК без АГ» та «АГ без НВК» по ФВ (p <0,01).

РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ДІАГНОСТИКИ КИШЕЧНИКА У ПАЦІЄНТІВ З НЕСПЕЦИФІЧНИМ ВИРАЗКОВИМ КОЛИТОМ ТА СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.

4.1 Ультразвукова діагностика органів черевної порожнини, кишечника при НВК

УЗД ОЧП проводили за допомогою конвексного датчика 2-5 МГц. Знахідки у пацієнтів, що мали «НВК + АГ» та «НВК без АГ» не були специфічними та статистично не відрізнялися в обох групах. Пацієнти, що мали дифузні зміни структури печінки були в кількості 7,7%; гепатомегалію відзначали у 2,9%; застійні явища жовчного міхура мали 35,5%; у 11,5% було візуалізовано ущільнення внутрішньопечінкових жовчних протоків; у 13,4% зустрічалася жовчнокам'яна хвороба; поліпи жовчного міхура – 17,3%; дифузні зміни структури підшлункової залози – 14,4%; у 6,7% - сечокам'яна хвороба; кісти печінки зустрічалися рідко – 3,8%, (рисунк 4.1.1).

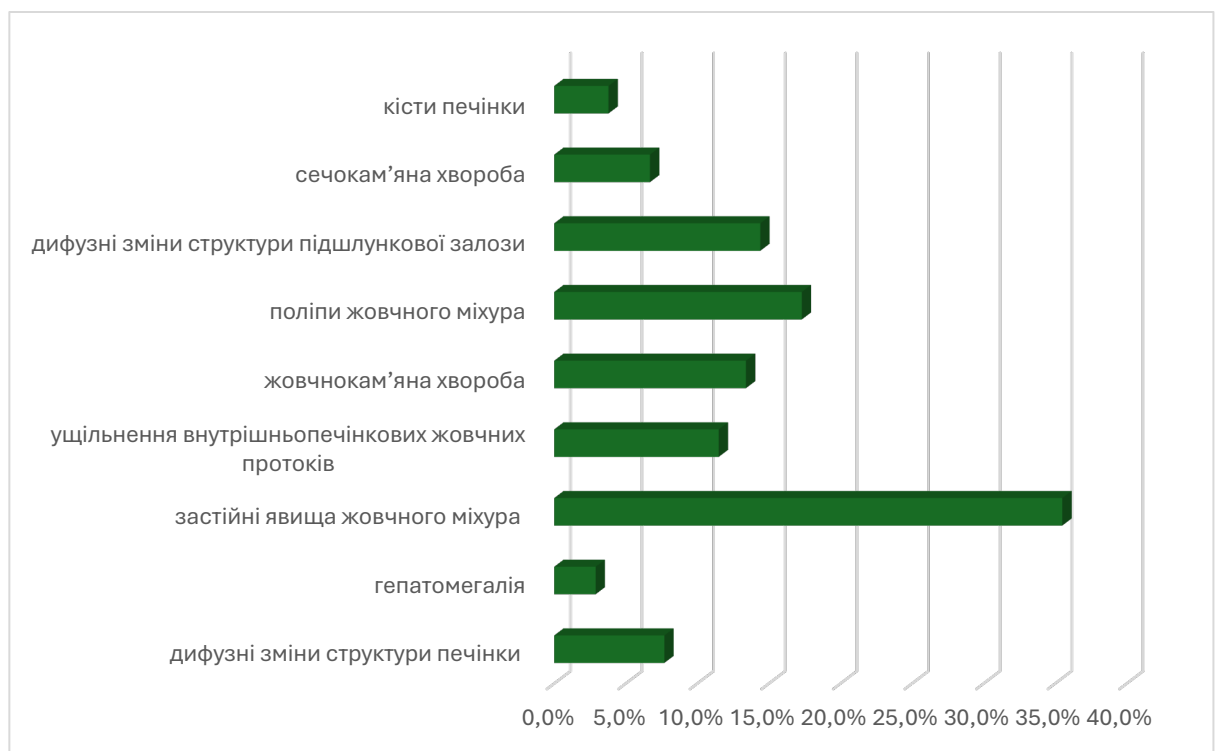


Рисунок 4.1.1 Результати УЗД ОЧП у пацієнтів, що мали НВК.

ТАУЗД кишечника починали проводити після огляду ОЧП зі звичайним конвексним датчиком 2-5 МГц, після чого проводили височастотним датчиком огляд кишечника та прилеглих структур. Особливу увагу приділяли огляду нижньої частини живота та локалізації болю у кожного пацієнта окремо, відзначали чутливість оглянутих ділянок. При проведенні УЗДК поступово надавлювали на кишечника ультразвуковим датчиком, що допомагало зменшити кількість повітря в просвіті кишечника. Оскільки частина пацієнтів в день проведення УЗД готувалася до колоноскопії, то в кишечнику в деяких відділах відзначався рідинний компонент. На рис. 4.1.2 показано нормальну ехоструктуру кишечника з товщиною стінки до 2 мм., та збереженими гаустрами.

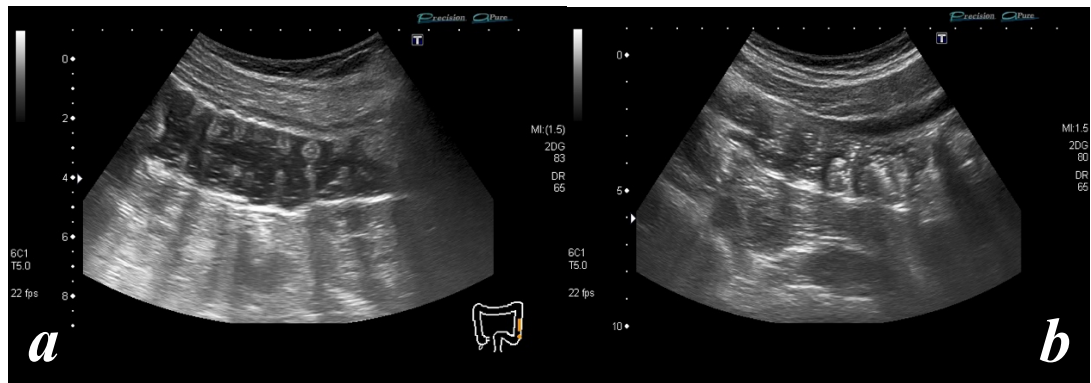


Рисунок 4.1.2 (а) нормальний, незмінений низхідний відділ товстого кишечника при УЗД з рідинним компонентом.

(б) нормальний, незмінений відділ товстого кишечника при УЗД зі слизом, рідиною та газом.

За допомогою конвексного датчика краще робити панорамні огляди та знімки, лінійний датчик в свою чергу дає можливість краще віддиференціювати шари стінки кишечника.

НВК найчастіше вражає слизову оболонку, при використанні УЗДК визначається також реактивне потовщення підслизової оболонки. На рисунку 4.1.3 зображено потовщення стінки кишки зі збереженою пошаровою структурою.

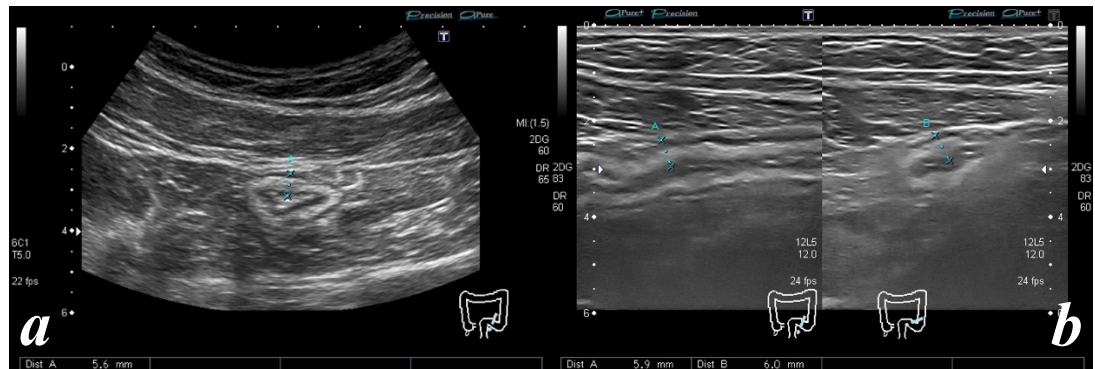


Рисунок 4.1.3 НВК середнього ступеня тяжкості.

(а) поперечний зріз сигмоподібної кишки (знімок зроблений за допомогою конвексного датчика).

(б) поздовжній та поперечний зрізи сигмоподібної кишки цього ж пацієнта (знімок зроблений за допомогою лінійного датчика)

Запалення, обмежене слизовою оболонкою, зазвичай відмічають як потовщення слизового та навіть підслизового шарів. При посиленні запалення ехогенність підслизового шару знижувалася, структура шару була нечіткою (рисунок 4.1.4).

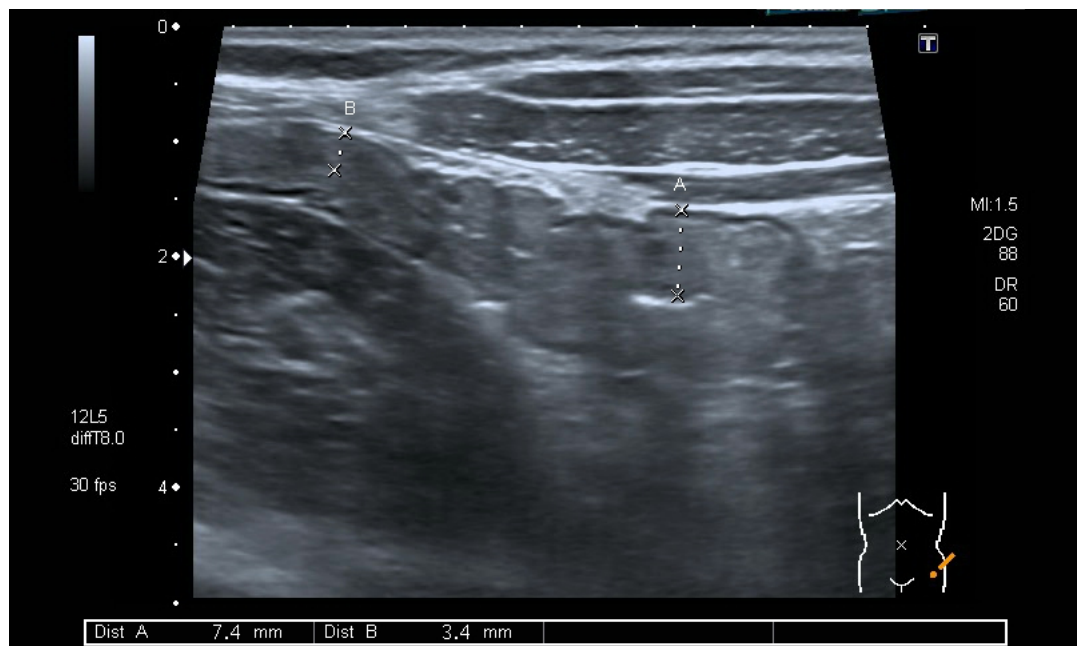


Рисунок 4.1.4 Пацієнт З., 38 років, «НВК + АГ». Проведено УЗД кишечника лінійним датчиком. Поздовжній зріз низхідного відділу ободової кишки (з потовщенням стінки до 3,4 мм.) з переходом у сигмоподібну кишку з потовщенням стінки до 7,4 мм. Відзначається зниження ехогенності підслизового шару.

Тому при оцінці стану кишечника за допомогою УЗД було оцінено збереження пошарової структури (стратифікації) стінки кишечника. У пацієнтів із перебігом середньої тяжкості втрата пошарової структури відзначалася у 42% пацієнтів цієї групи та корелювала з результатами колоноскопії, при тяжкому перебігу — 83% пацієнтів. В той час як нормальна пошарова структура зберігалася у 79% у тих, що мали легкий перебіг НВК. Здебільшого звертало увагу підвищення ехогенності підслизового шару (рисунок 4.1.5).

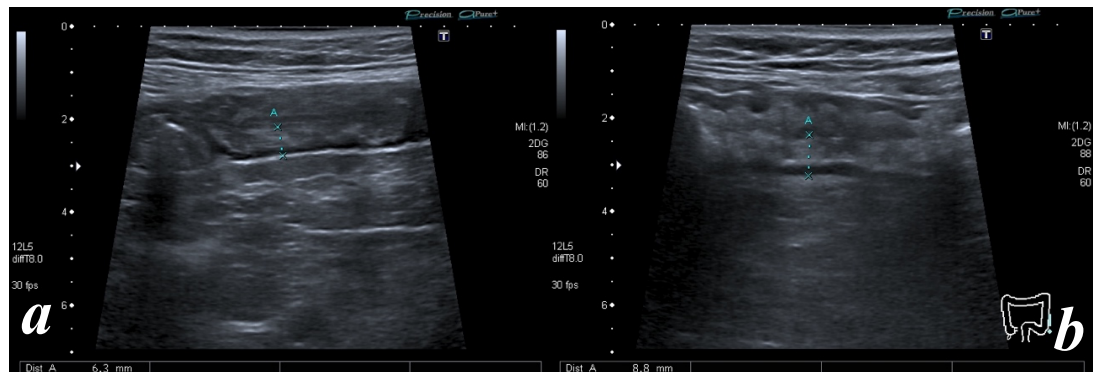
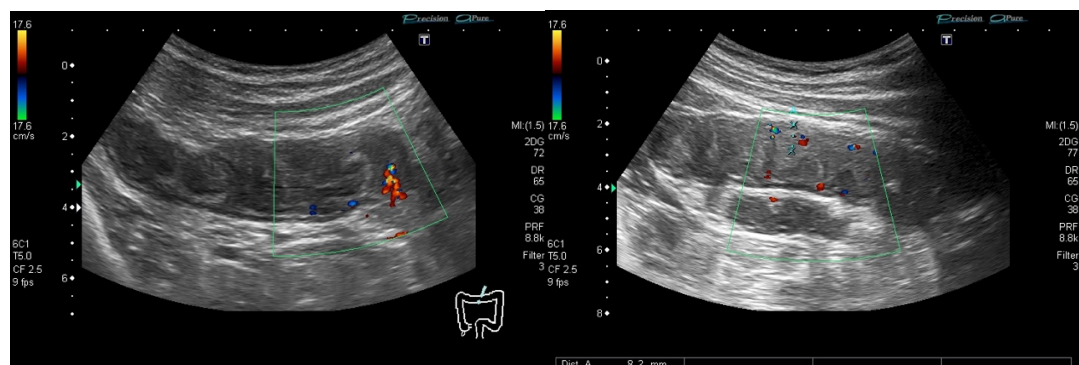


Рисунок 4.1.5 НВК середнього ступеня тяжкості (знімки зроблені за допомогою лінійного датчика).

(а) пацієнт 39 років з «НВК без АГ» з потовщенням стінки до 6,3 мм.

(б) пацієнт 37 років з «НВК + АГ» з потовщенням стінки до 8,8 мм.

Використовуючи режим КДК, відзначалася посилена васкуляризація стінки кишечника, що було пов'язано з клінічними і ендоскопічними показниками активності НВК (рисунок 4.1.6).



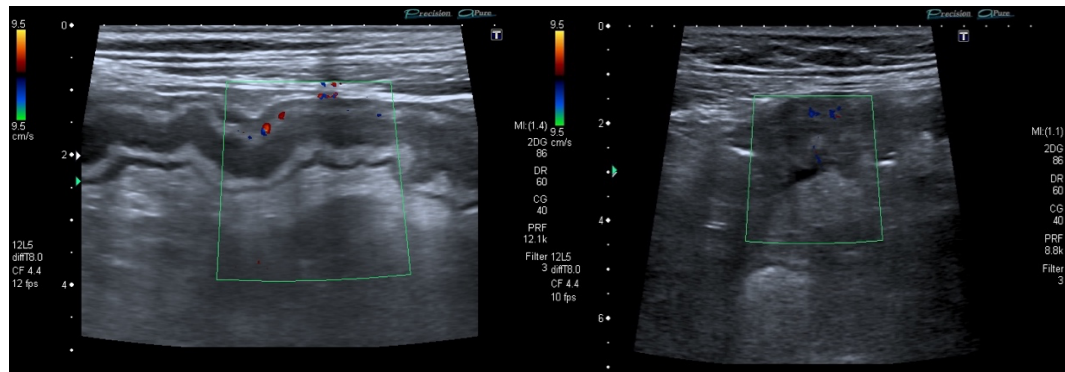


Рисунок 4.1.6. Застосування КДК при НВК з використанням модифікованої шкали Лімберга: визначаються сигнали в стінці кишечника.

Окрім оцінки ТСК та посилення васкуляризації стінки кишечника, навколишні структури (жирова клітковина, лімфатичні вузли, накопичення вільної рідини) можуть свідчити про розповсюдження запального процесу. На рисунках 4.1.7—4.1.9 зазначені допоміжні критерії для оцінки стану кишечника та прилеглих структур.

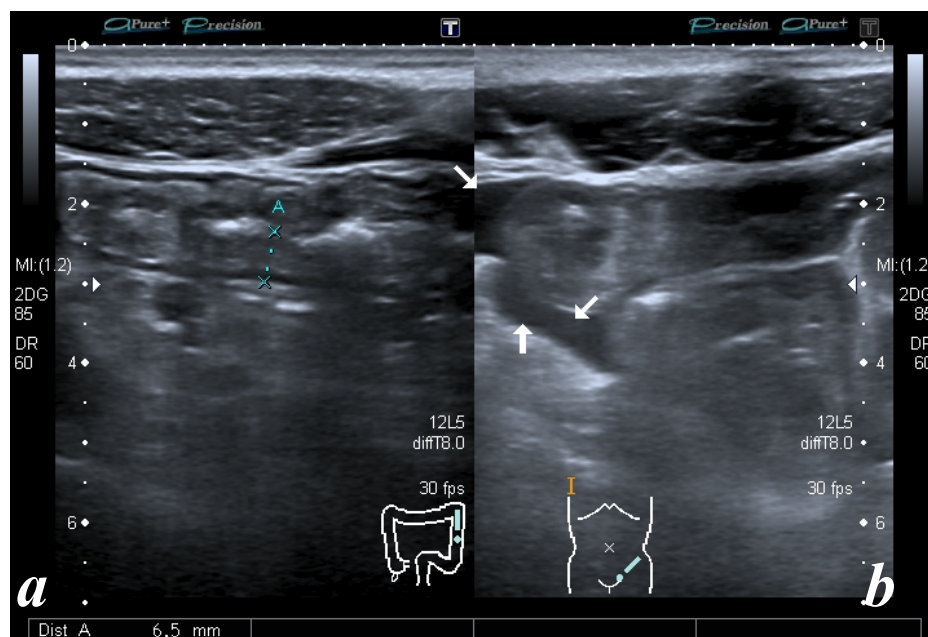


Рисунок 4.1.7 Пацієнт Н., 42 роки, «НВК + АГ». Проведено УЗД кишечника лінійним датчиком.

(а) поздовжній зріз низхідного відділу ободової кишки з потовщенням стінки до 6,5 мм. зі збереженою диференціацією на шари.

(б) вздовж запальних відділів кишки визначається рідина в незначній кількості.

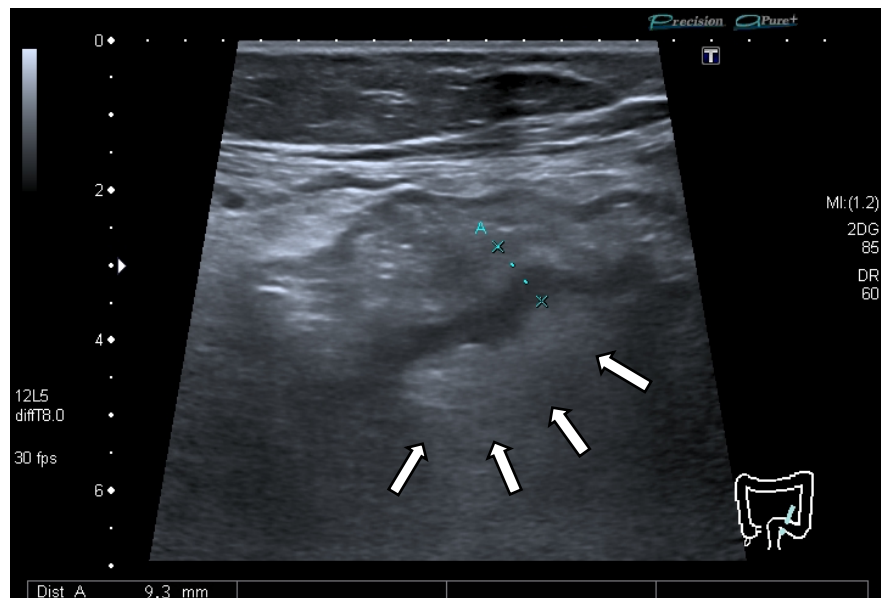


Рисунок 4.1.8 «НВК + АГ». Потовщення стінки кишечника до 9,3 мм. Прилегла жирова клітковина підвищеної ехогенності, тяжиста.

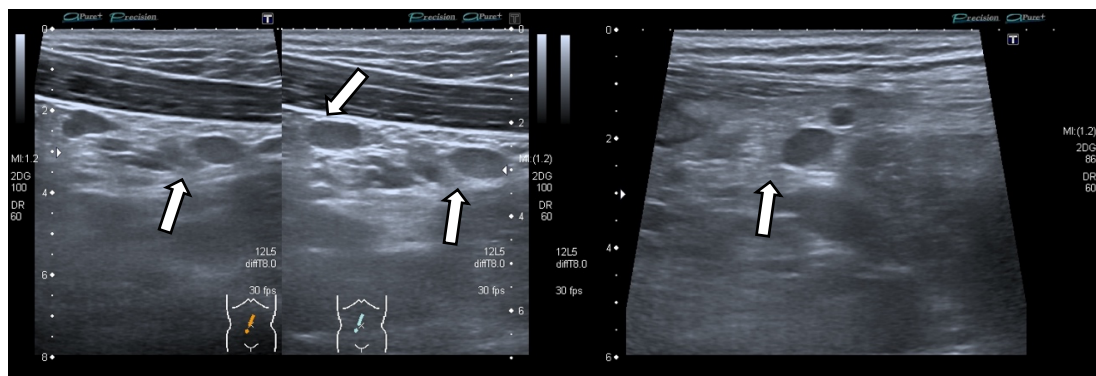


Рисунок 4.1.9 «НВК + АГ». Збільшені мезентеріальні лімфатичні вузли у пацієнтки з НВК.

Розділ 4.2 Оцінка товщини стінки кишечника при НВК

Оскільки для параметрів, що аналізували, у більшості випадків дані в групах розподілені ненормально і, відповідно, мірою центральної тенденції для них є медіана, то далі наведено довірчі інтервали (ДІ) для медіани.

Міри центральної тенденції в групах, а саме медіана ТСК в групі «НВК + АГ» становила 7,9 мм [95% ДІ: 7,3 – 8,2 мм], в групі «НВК без АГ» — 6,2 мм [95% ДІ: 5,9 – 6,9 мм] та в групі «АГ без НВК» — 2,9 мм [95 % ДІ: 2,8 – 3,0 мм]. Відмінності між групами «НВК + АГ» і «АГ без НВК» та між групами

«НВК без АГ» і «АГ без НВК» за ТСК були статистично значущими ($p < 0,001$ для усіх порівнянь), що підтверджувало наявність у групах «НВК + АГ» та «НВК без АГ» НВК і відсутність його у пацієнтів групи «АГ без НВК». Графічна інтерпретація відмінностей між групами за ТСК з використанням медіан зображено на рис. 4.2.1.

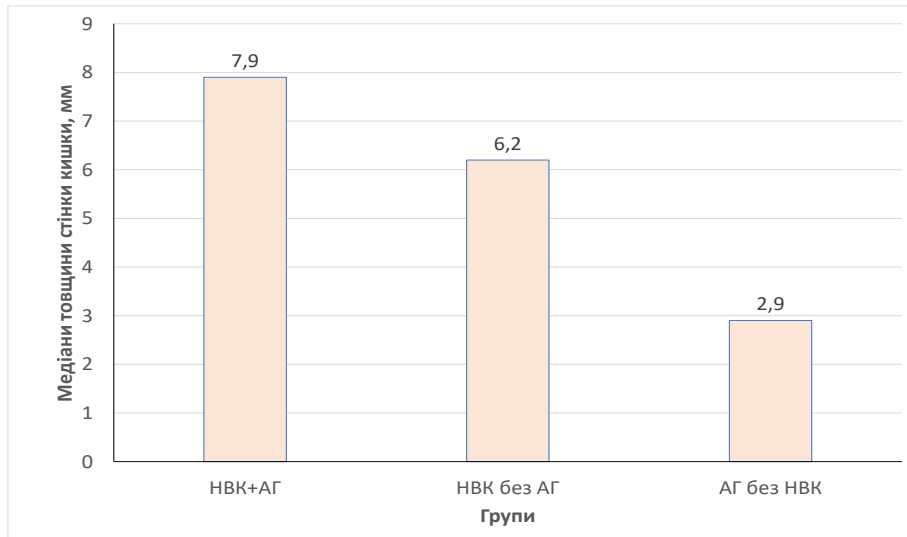


Рисунок 4.2.1 – Графічна інтерпретація відмінностей між групами за ТСК з використанням медіан.

В таблиці 4.2.1 представлено середні показники вимірювань у групах «НВК + АГ» та «НВК без АГ». На рисунку 4.2.2 зображено діаграму розмаху по групам.

Таблиця 4.2.1

Середні показники вимірювань у групах ($M \pm CV$)

Показник	НВК + АГ, n=49	НВК без АГ, n=47
Середній вік пацієнтів (в роках)	41,2 ± 12,32	40,2 ± 10,85
Середнє значення товщини стінки кишечника (мм.)	7,49 ± 1,36	6,30 ± 1,12
Середній термін захворювання на НВК (роки)	5,5 ± 4,77	3,3±2,58

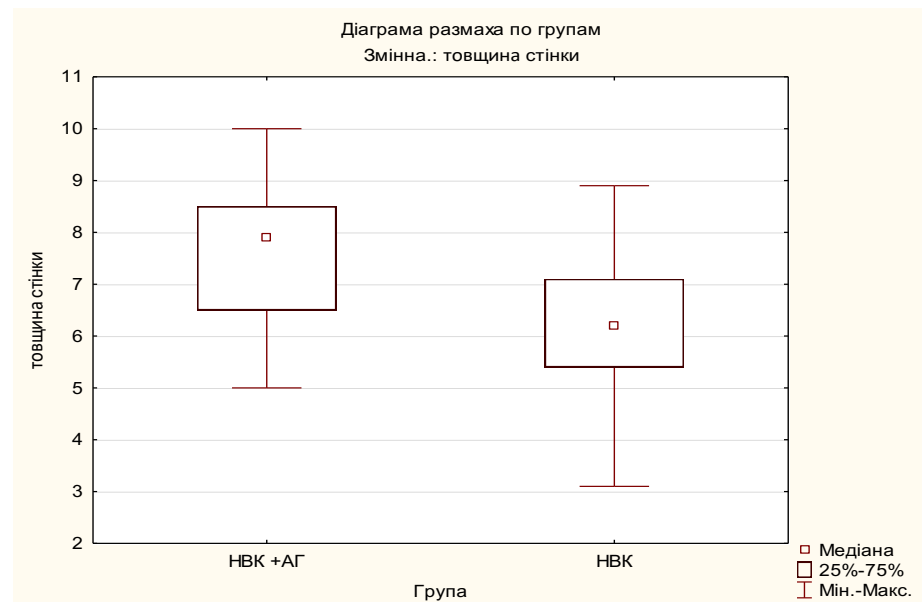


Рисунок 4.2.2 Спостерігається статистично значима різниця між двома групами в оцінці терміну захворювання на НВК $p < 0,05$ та значенні ТСК $p < 0,05$.

У ході дослідження візуально за допомогою УЗДК та колоноскопії оцінено кишку та відображено на рисунку 4.2.3. Пацієнт — чоловік П., віком 37 років, артеріальний тиск (АТ) 155/95 мм рт. ст. з перше встановленим НВК. Фото з архіву Українсько-німецького противиразкового гастроентерологічного центру «ВУК-Київ», м. Київ, Україна. За допомогою ТАУЗД кишечника на апараті Toshiba Aplio MX з використанням конвексного 3–5 МГц та лінійного датчика 5–16 МГц оцінено стан кишки. На рисунку 4.2.3 (а) представлено поперечний та поздовжній зрізи кишки на ділянці, що залучена у запальний процес, з товщиною стінки кишечника 7,1 — 8,6 мм, відсутність гаустрацій, збережена пошарова структура, наявні локуси кровотоку при КДК. На рисунку 4.2.3 (б) у цього самого пацієнта, за даними колоноскопії, починаючи з лівого вигину ободової кишки і до прямої кишки включно виявлено виражений набряк та гіперемію слизової оболонки; слизова оболонка зерниста, з множинними петехіями та ерозіями, напластуваннями фібрину, судинний малюнок та гаустрація відсутні. Взята біопсія з кількох точок. Висновок: «Неспецифічний виразковий коліт, лівобічне ураження. Мейо 2».

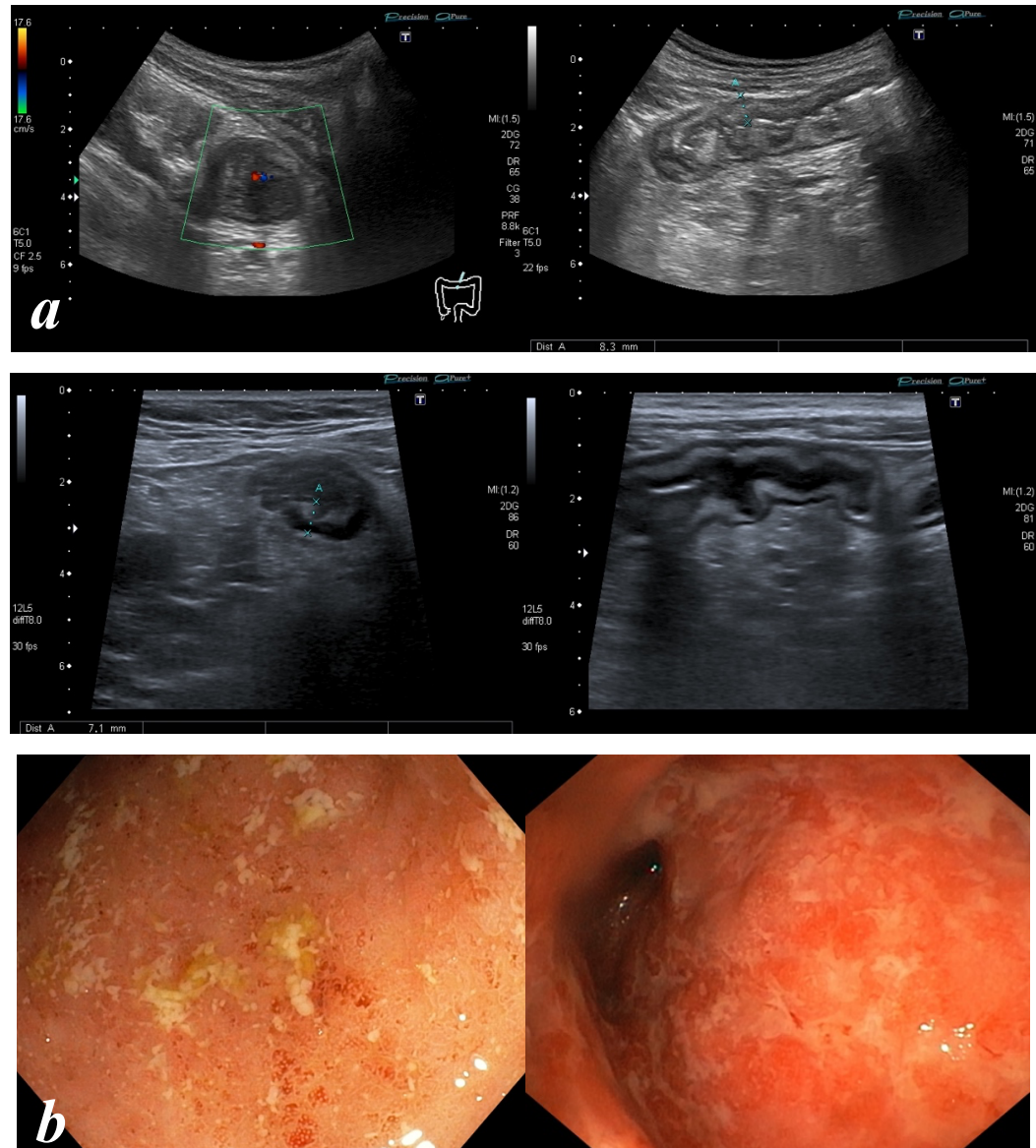


Рисунок 4.2.3 Оцінка стану кишечника за допомогою ТАУЗД, колоноскопії

(а) конвексний, лінійний датчик.

(б) результати колоноскопії.

УЗДК в руках експертів може бути корисним допоміжним (або першим) інструментом для оцінки пацієнтів із помірним та тяжким ступенем НВК.

РОЗДІЛ 5. БІОМАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ТА ЇХ ПОРІВНЯННЯ З ДАНИМИ КОЛОНОСКОПІЇ З МОРФОЛОГІЧНИМ ДОСЛІДЖЕННЯМ КИШЕЧНИКА ТА УЛЬТРАЗВУКОВИМ ДОСЛІДЖЕННЯМ КИШЕЧНИКА У ПАЦІЄНТІВ З НЕСПЕЦИФІЧНИМ ВИРАЗКОВИМ КОЛІТОМ ТА СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.

5.1 Дані колоноскопії з морфологічним дослідженням кишечника

Ендоскопічне дослідження кишечника залишається «золотим стандартом» діагностики НВК та відіграє провідну роль в оцінці активності захворювання. Основними критеріями, які дозволяють оцінити ступінь активності запалення слизової оболонки є вираженість судинного рисунка, наявність гіперемії, набряку, зернистості слизової оболонки, контактної або спонтанної кровоточивості, ерозій, виразок, фібрину, гнійного нальоту (рисунок 5.1.1). За допомогою сукупності цих ознак, інтенсивності можна визначити ступінь активності запалення слизової оболонки товстої кишки.



Рисунок 5.1.1 Пацієнтка Д., 36 років. При проведенні колоноскопії, починаючи від лівого вигину ободової кишки і до прямої кишки включно спостерігався виражений набряк та гіперемія слизової, слизова зерниста, з множинними петехіями та ерозіями, напластуваннями фібрину, судинний малюнок та гаустрація відсутні. Взята біопсія з кількох точок. Висновок: Неспецифічний виразковий коліт, лівобічне ураження. Мейо 2.

Макроскопічні зміни при НВК залежали від тривалості захворювання, активності та тяжкості процесу. У 68% пацієнтів з НВК відзначався проктосигмоїдит, у 23 % запальні зміни поширювалися до селезінкового згину (лівосторонній коліт), а в 9 % пацієнтів запалення охоплювало всю товсту кишку (субтотальний і тотальний коліти). При чому не було суттєвої різниці по розповсюдженню запалення в групі «НВК + АГ» та «НВК без АГ», ($p = 0,74$) не виявлено статистично значущих відмінностей між групами.

При ендоскопічному дослідженні бачили типову картину характерну для НВК у фазі загострення: дифузна еритема, пухкість слизової оболонки, петехії (геморагії), стертість нормального судинного рисунка, поверхневі дефекти різної протяжності й форми на великій площині, аж до десквамації слизової оболонки (зливні виразки), контактна або спонтанна кровоточивість різного ступеня вираженості, гнійний та фібринозний наліт (рисунок 5.1.2). Характерним для групи «НВК + АГ» була більш виражена кровоточивість при взятті біопсії. Зернистість слизової оболонки була наявна як і у фазі загострення виразок і ерозій та в неактивній фазі НВК.

При проведенні ендоскопічного дослідження за мету було поставлено верифікація діагнозу НВК, виявлення локалізації, протяжності запалення та визначення активності запалення слизової оболонки. При проведенні колоноскопії було взято біопсію.

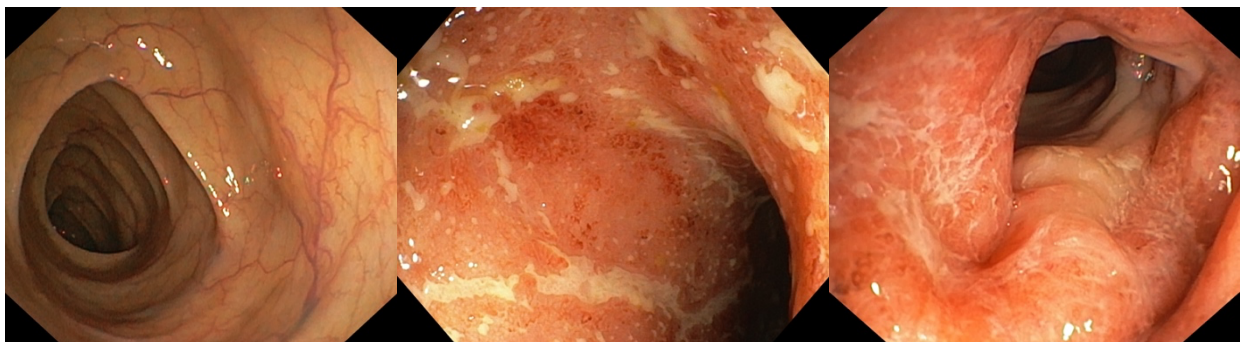


Рисунок 5.1.2 Пацієнт С., 52 роки. Колоноскоп введено в термінальний відділ тонкої кишки, слизова рожева, оксамитова. Баугінієва заслінка зімкнута, орієнтована в просвіт купола сліпої кишки. Слизова сліпої, висхідної, поперечної, нисхідної, сигмоподібної кишки блідо-рожева, судинний малюнок

і гаустрація в нормі. В прямій, сигмоподібній кишці спостерігається виражений набряк та гіперемія слизової, слизова зерниста, з множинними петехіями та ерозіями, напластуваннями фібрину, судинний малюнок та гаустрація відсутні. В просвіті кишки фібрин, сукровичний вміст. Взята біопсія з кількох точок. Висновок: Неспецифічний виразковий проктосигмоїдит. Мейо 2.

Гістологічне дослідження з морфологічною оцінкою ступеня активності захворювання проводили всім пацієнтам, що мали НВК. Сукупність морфологічних ознак НВК включає: зміни архітекτονіки; зміни епітелію; запальні ознаки. Класичною гістологічною ознакою НВК є викривлення архітекτονіки крипт (рисунок 5.1.3 (а)) і фактичне зникнення залоз. При нелікованому НВК зазвичай спостерігається гістологічна картина хронічного активного коліту, що означає наявність активного запалення, яке супроводжується ознаками хронічного пошкодження слизової оболонки. Активність визначається як наявність опосередкованого нейтрофілами пошкодження епітелію, яке може мати форму нейтрофілів, що інфільтрують епітелій крипт (криптит), скупчення нейтрофілів у просвітах крипт (абсцеси крипт) або інфільтрації поверхневого епітелію з або без виразки слизової оболонки. Збільшення загальної кількості плазматичних клітин, лімфоцитів, гістіоцитів та еозинофілів є ознакою будь-якого типу колоректального запалення, однак при НВК клітинний інфільтрат дифузний, охоплює всю слизову оболонку (transmucosal) рисунок 5.1.3 (b)). Клітинна інфільтрація власної пластини може бути відсутня у стадії ремісії, її наявність у біоптатах із сліпої кишки є варіантом норми.

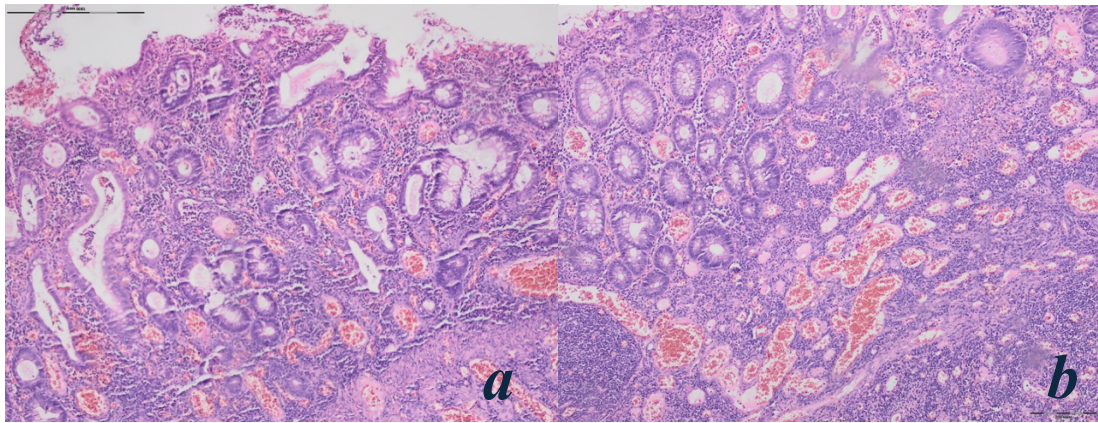


Рисунок 5.1.3 Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення $\times 100$.

(a) викривлення крипт.

(b) виражена дифузно-вогнищева запальна інфільтрація з утворенням псевдофолікула з наявністю еозинофілів, розширені повнокровні судини.

Хронічний перебіг визначається архітектурною деформацією крипт, базальним лімфоплазмоцитозом або метаплазією клітин Панета в лівій ободовій кишці. Архітектонічні порушення представлені вкороченням крипт (тобто наявністю простору між дном крипт і верхнім краєм м'язової оболонки слизової оболонки) та розгалуженням крипт.

У нормальній слизовій оболонці крипти розташовані рівномірно, перпендикулярно до м'язової оболонки, а основи крипт контактують з верхнім краєм м'язової оболонки. Базальний лімфоплазмоцитоз – це наявність лімфоплазмочитарного інфільтрату між основами крипт і слизовою оболонкою м'язів. У той час як клітини Панета є нормальним компонентом правої ободової кишки, їх наявність у лівій ободовій кишці є метапластичним процесом, зумовленим хронічним пошкодженням епітелію крипт. Рідко при НВК також може спостерігатися метаплазія пілоричних залоз. Мікроскопічно ці зміни при хронічному активному коліті є дифузними і рівномірно розподіленими: тобто кожен фрагмент біопсії з хворої товстої кишки демонструє однаковий ступінь пошкодження і запалення. На рисунку 5.1.4 зображено біоптати слизової оболонки пацієнтів з легким та помірним ступенем активності НВК.

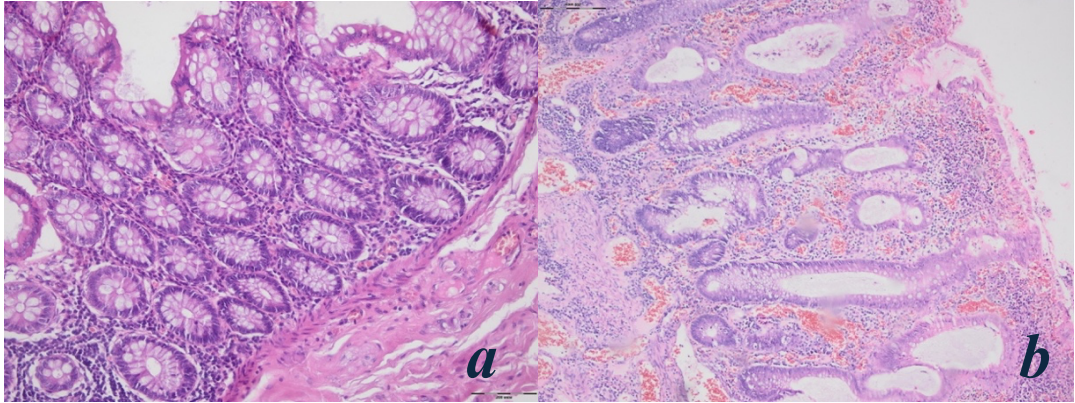


Рисунок 5.1.4 Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення $\times 100$.

(a) Біоптат слизової оболонки товстої кишки пацієнта з НВК, легкий перебіг активності. Запальна інфільтрація не перевищує 50% враження від площі слизової оболонки з нечисленними нейтрофілами, які можуть зустрічатися у власній пластинці.

(b) Біоптат слизової оболонки товстої кишки пацієнта з НВК, помірний перебіг активності. Запальна інфільтрація, що перевищує 50% враження від площі слизової оболонки з множинним скупченнями нейтрофілів у власній пластинці і слизовій.

В нашому дослідженні виконано порівняльний аналіз груп за тяжкістю НВК за шкалою Мейо (1 бал — легкий перебіг, 2 бали — перебіг середньої тяжкості, 3 бали — тяжкий перебіг). Результати порівняльного аналізу груп «НВК та АГ» та «НВК без АГ» за цим параметром та результати перевірки значимості відмінностей за допомогою критерію χ^2 Пірсона наведено у таблиці 5.1.1. Графічно розподіл пацієнтів за шкалою Мейо в групах наведено на рисунку 5.1.5.

Таблиця 5.1.1

Результати порівняльного аналізу за оцінками по шкалі Мейо

Тяжкість НВК за шкалою Мейо	НВК + АГ		НВК без АГ		Р- значення
	n	%	n	%	
легкий перебіг	8	16,3	13	27,7	0,401
перебіг середньої тяжкості	32	65,3	26	55,3	
тяжкий перебіг	9	18,4	8	17,0	
Всього	49	100,0	47	100,0	-

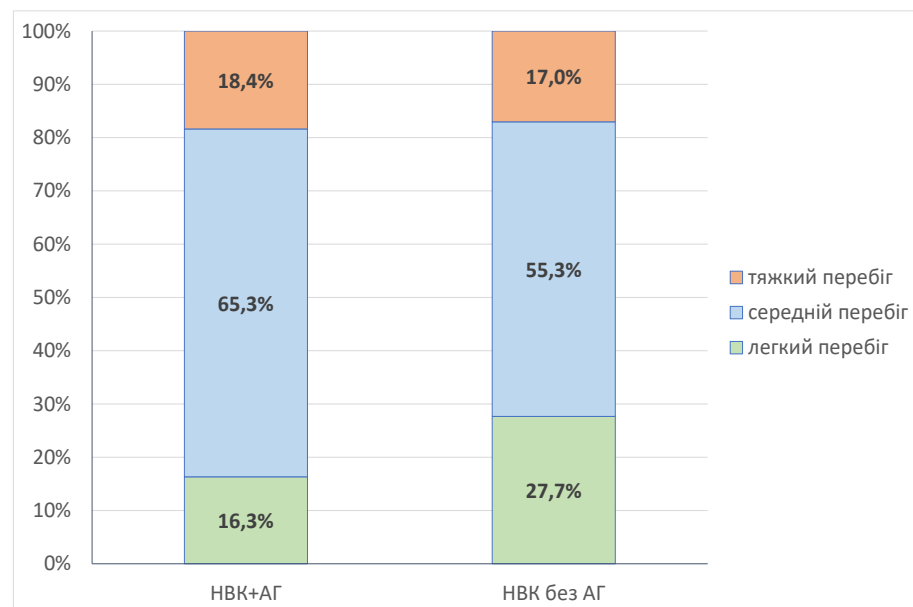


Рисунок 5.1.5 Розподіл пацієнтів у групах за тяжкістю НВК за шкалою Мейо

Виявлено морфологічні зміни слизової оболонки товстої кишки у пацієнтів із НВК I — II ступеня активності з АГ та без АГ. У біоптатах цих груп відзначено дифузну хронічну запальну інфільтрацію з проникненням до підслизового шару, представлену переважно клітинами лімфоплазмоцитарного ряду, еозинофілами, незначними скупченнями нейтрофілів, здебільшого в поверхневих відділах. Спостерігали сплюснення поверхневого епітелію (рисунок 5.1.6) та ерозивні зміни. Архітектоніка крипт була порушена, що зображено на рисунку 5.1.7. У біоптатах обох груп виявлено зменшення кількості та розміру вакуоль із муцином у

келихоподібних клітинах окремих залоз. Лише в біоптатах пацієнтів групи «НВК + АГ» спостерігали нерівномірне потовщення стінки з розшаруванням у дрібних судинах артеріального типу в підслизовому шарі за рахунок мукоїдного та фібриноїдного набухання. Відповідні зміни у біоптаті пацієнтів без артеріальної гіпертензії не відмічаються.

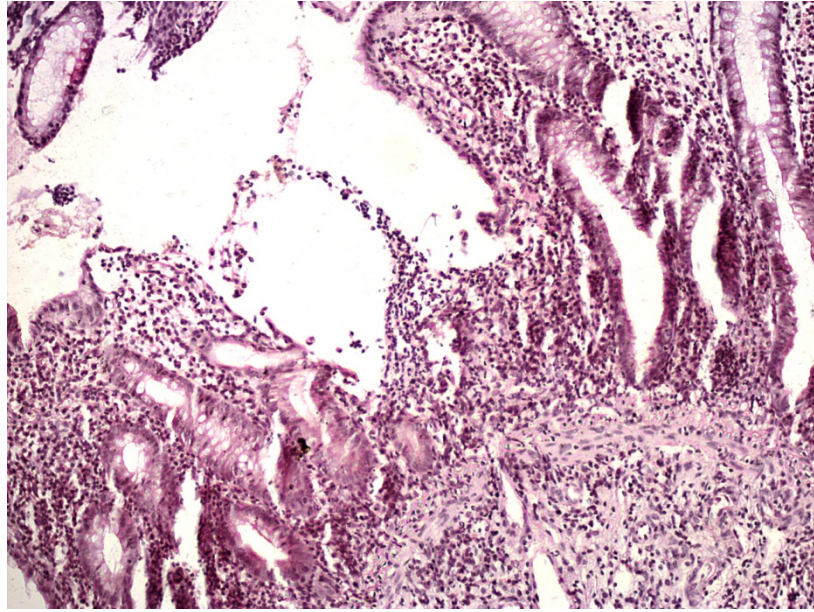


Рисунок 5.1.6 Біоптат слизової оболонки товстої кишки пацієнта з НВК. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x100

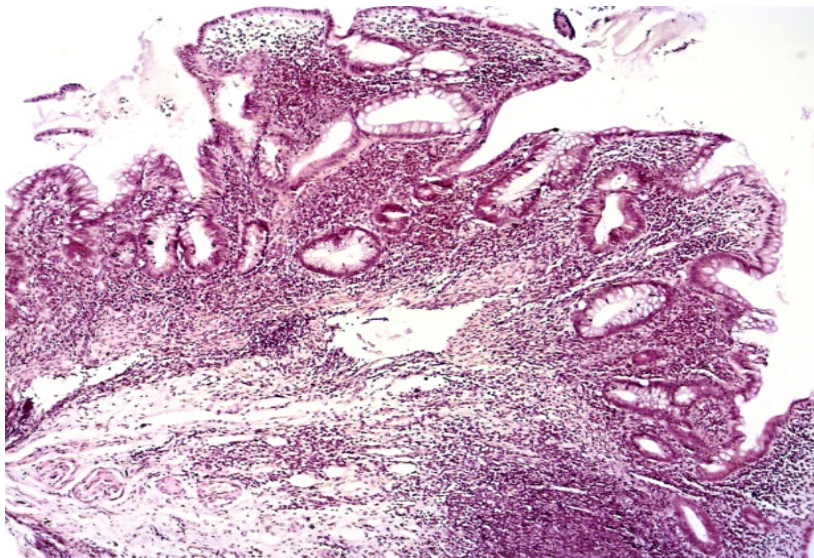


Рисунок 5.1.7 Біоптат слизової оболонки товстої кишки пацієнта з НВК та АГ. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x100.

5.2. Кореляційний аналіз між фекальним кальпротектином, фекальним лактоферином, зонуліном у сироватці крові, товщиною стінки кишки на УЗД та ступенем тяжкості НВК за шкалою Мейо

В ході дослідження було проведено порівняння груп «НВК + АГ» та «НВК без АГ» з групою «АГ без НВК». В таблиці 5.2.1 представлено опис пацієнтів за різними параметрами в групах.

Таблиця 5.2.1

Опис пацієнтів за параметрами в групах

Параметр	Група	N	M	Me	СВ	МІН	МАКС
Вік, роки	НВК + АГ	49	39,90	38	12,49	19	59
	НВК без АГ	47	40,17	41	10,82	19	59
	АГ без НВК	46	40,41	40,5	11,97	20	57
Товщина стінки кишки, мм	НВК + АГ	49	7,58	7,9	1,34	5	10
	НВК без АГ	47	6,30	6,2	1,12	3,1	8,9
	АГ без НВК	46	3,02	2,9	0,48	2,3	4,2
Тяжкість НВК за Мейо, бали	НВК + АГ	49	2,02	2	0,59	1	3
	НВК без АГ	47	1,89	2	0,67	1	3
Тривалість захворювання, роки	НВК + АГ	49	5,34	4	4,30	1	21
	НВК без АГ	47	3,30	2,5	2,58	0,5	11
Фекальний кальпротектин, мкг/г	НВК + АГ	49	367,04	328	148,22	197	789
	НВК без АГ	47	319,57	298	146,65	112	657
	АГ без НВК	46	25,49	22,4	8,08	14,8	43,7
Фекальний лактоферин, мкг/г	НВК + АГ	49	89,50	79,7	37,01	32,7	192,5
	НВК без АГ	47	59,12	54,5	30,32	14,9	128,8
	АГ без НВК	46	4,90	4,9	0,95	2,5	7,2
Зонулін у	НВК + АГ	49	75,62	75,8	16,75	47,8	112,8

Параметр	Група	N	M	Me	СВ	МІН	МАКС
сироватці крові, нг/мл	НВК без АГ	47	65,74	69,9	11,55	42,9	84,4
	АГ без НВК	46	29,57	23,7	15,17	8,6	75,5
САТ, мм рт.ст	НВК + АГ	49	153,02	153	7,25	142	170
	НВК без АГ	47	126,49	127	8,43	110	137
	АГ без НВК	46	151,28	150	5,81	142	165
ДАТ, мм рт.ст	НВК + АГ	49	96,02	95	4,25	85	107
	НВК без АГ	47	80,98	83	6,59	65	95
	АГ без НВК	46	95,17	95	4,05	84	106

У таблиці 5.2.2 наведені міри центральної тенденції для таких параметрів: ТСК, фекальний кальпротектин, фекальний лактоферин, зонулін у сироватці крові, що аналізуються, у кожній групі з 95% довірчими інтервалами для них. Так як для параметрів, що аналізуються, в більшості випадків дані в групах були розподілені не нормально, і, відповідно, мірою центральної тенденції для них є медіана, то, відповідно, в цій таблиці наведено довірчі інтервали для медіани.

Таблиця 5.2.2

Міри центральної тенденції в групах (медіана) з 95% довірчими інтервалами для них

Параметр	Група	Статистичний показник	Значення	95% ДІ	
				НГ	ВГ
Товщина стінки кишки, мм	НВК+АГ	Медіана	7,9	7,3	8,2
	НВК без АГ	Медіана	6,2	5,9	6,9
	АГ без НВК	Медіана	2,9	2,8	3
Фекальний кальпротектин, мкг/г	НВК+АГ	Медіана	328	297	389
	НВК без АГ	Медіана	298	243	342
	АГ без НВК	Медіана	22,4	20	23,9

Параметр	Група	Статистичний показник	Значення	95% ДІ	
				НГ	ВГ
Фекальний лактоферин, мкг/г	НВК+АГ	Медіана	79,7	76,8	89,5
	НВК без АГ	Медіана	54,5	43,8	65,4
	АГ без НВК	Медіана	4,9	4,7	5,2
Зонулін у сироватці крові , нг/мл	НВК+АГ	Медіана	75,8	65,8	78,7
	НВК без АГ	Медіана	69,9	63,3	73,7
	АГ без НВК	Медіана	23,7	21,5	32,5

Графічно відмінності між групами за параметрами, що аналізуються, представлені на рисунках 5.2.1 – 5.2.3.

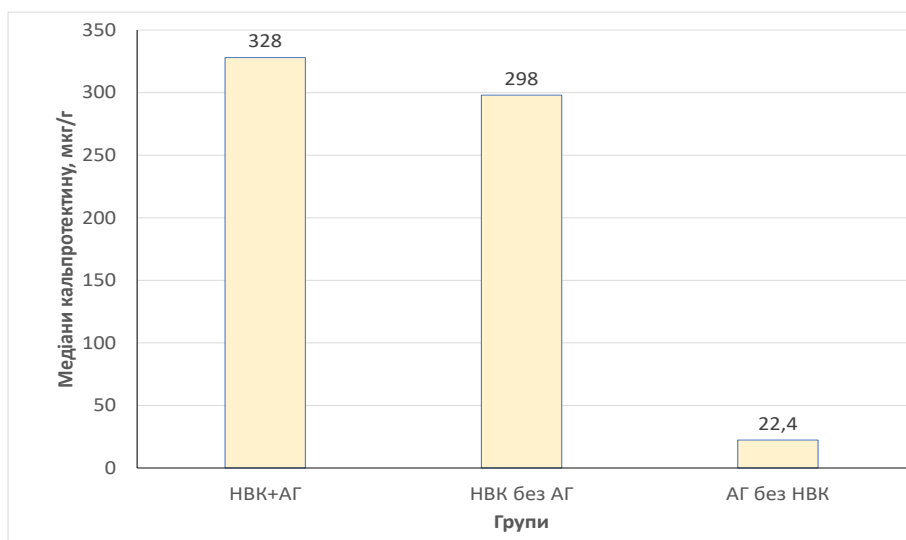


Рисунок 5.2.1 Графічна інтерпретація відмінностей між групами за концентрацією фекального кальпротектину з використанням медіан

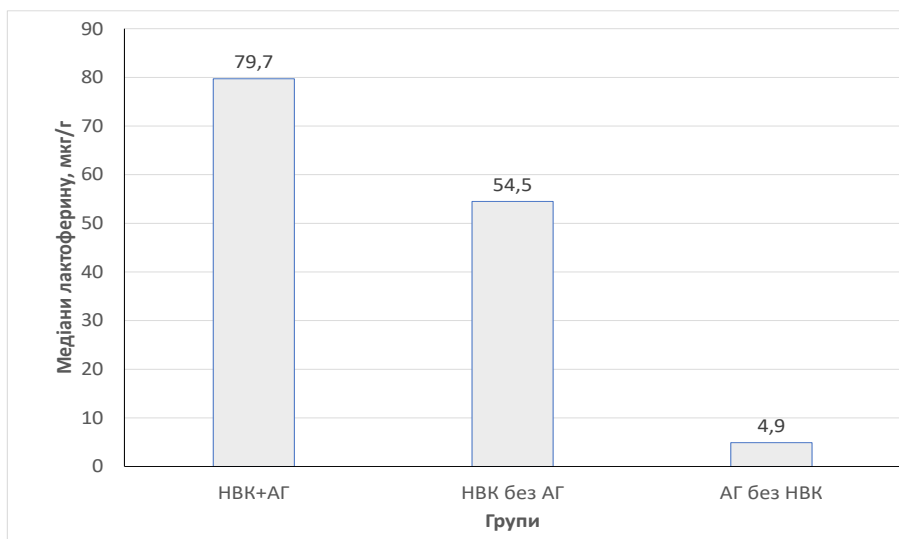


Рисунок 5.2.2 Графічна інтерпретація відмінностей між групами за концентрацією фекального лактоферину з використанням медіан

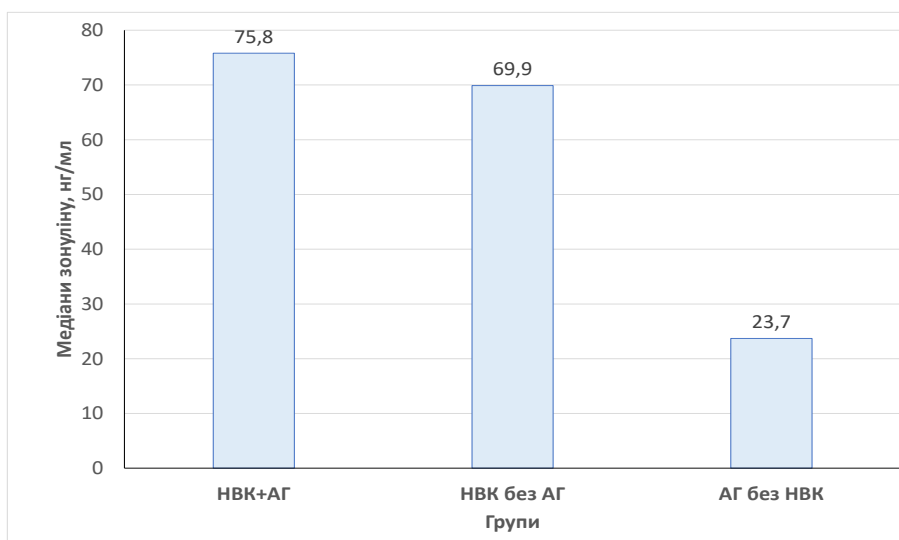


Рисунок 5.2.3 Графічна інтерпретація відмінностей між групами за концентрацією зонліну в сироватці крові з використанням медіан

Порівняння груп «HBK + AG» та «HBK без AG» з групою «AG без HBK» було виконано з використанням однофакторного ДА (one-way ANOVA) де в якості фіксованого фактору було взято групу (рівні фактору: «HBK + AG», «HBK без AG» та «AG без HBK») з подальшим застосуванням контрастного аналізу (прості контрасти, рівень «AG без HBK» референтний. Результати контрастного аналізу наведено у таблиці 5.2.3.

Таблиця 5.2.3

Результати контрастного аналізу

Змінна	Рівні, що порівнюються	Оцінений контраст	Констраст по гіпотезі	Різниця [оцінений - гіпотеза]	Станд. по-милка	р-значення
Ранги ¹⁾ для «Фекальний кальпротектин»	«НВК + АГ» проти «АГ без НВК»	75,296	0	75,296	4,923	<0,001
	«НВК без АГ» проти «АГ без НВК»	66,521	0	66,521	4,974	<0,001
Ранги ¹⁾ для «Фекальний лактоферин»	«НВК + АГ» проти «АГ без НВК»	82,939	0	82,939	4,525	<0,001
	«НВК без АГ» проти «АГ без НВК»	58,553	0	58,553	4,571	<0,001
Ранги ¹⁾ для «ДАТ»	«НВК + АГ» проти «АГ без НВК»	3,641	0	3,641	5,184	0,484
	«НВК без АГ» проти «АГ без НВК»	-65,830	0	-65,830	5,238	<0,001
САТ	«НВК + АГ» проти «АГ без НВК»	1,738	0	1,738	1,489	0,245
	«НВК без АГ» проти «АГ без НВК»	-24,793	0	-24,793	1,504	<0,001
Товщина стінки	«НВК + АГ» проти	4,562	0	4,562	0,216	<0,001

Змінна	Рівні, що порівнюються	Оцінений контраст	Констраст по гіпотезі	Різниця [оцінений - гіпотеза]	Станд. по-милка	р-значення
кишки	«АГ без НВК»					
	«НВК без АГ» проти «АГ без НВК»	3,285	0	3,285	0,218	<0,001
Зонулін у сироватці крові	«НВК + АГ» проти «АГ без НВК»	46,055	0	46,055	3,015	<0,001
	«НВК без АГ» проти «АГ без НВК»	36,177	0	36,177	3,046	<0,001
Ранги ¹⁾ для «Вік»	«НВК + АГ» проти «АГ без НВК»	-1,653	0	-1,653	8,498	0,846
	«НВК без АГ» проти «АГ без НВК»	-0,805	0	-0,805	8,585	0,925
¹⁾ Так як залишки ANOVA для відповідних параметрів були розподілені не нормально то значення цих параметрів були перетворені на ранги і виконано ANOVA для цих перетворених даних. Тому для цих параметрів в таблиці наведено показники, отримані на їх рангах.						

Для оцінки залежності активності захворювання НВК за даними ендоскопії з ТСК при УЗД було виконано кореляційний аналіз для пацієнтів з НВК. Для цього було об'єднано дві групи «НВК + АГ» та «НВК без АГ».

Зроблено опис пацієнтів об'єднаної групи методами описової статистики за різними параметрами та наведено у таблиці 5.2.4.

Таблиця 5.2.4

Опис пацієнтів

Показник	Статистичні показники					
	n	M	Me	СВ	МІН	МАКС
Вік, роки	96	40,03	39,5	11,64	19	59
Товщина стінки кишки, мм	96	6,96	6,9	1,39	3,1	10
Оцінка тяжкості за шкалою Мейо, бали	96	1,96	2	0,63	1	3
Тривалість захворювання, роки	96	4,34	3	3,69	0,5	21
Фекальний кальпротектин, мкг/г	96	343,80	321	148,60	112	789
Фекальний лактоферин, мкг/г	96	74,63	73,5	37,01	14,9	192,5
Зонулін у сироватці крові, нг/мл	96	70,78	71,9	15,20	42,9	112,8
САТ, мм рт.ст	96	140,03	142,5	15,45	110	170
ДАТ, мм рт.ст	96	88,66	89,5	9,34	65	107

Беручи до уваги, що дані у більшості параметрів, що аналізуються, розподілені ненормально, застосовано кореляційний аналіз Спірмена (ρ). Його результати наведено в таблиці 5.2.5

Таблиця 5.2.5

Результати кореляційного аналізу Спірмена

Пара параметрів					
Параметр 1	Параметр 2	Коефіцієнт кореляції ρ	р-значення	N	Значущість
Вік	Товщина стінки кишки	0,028	0,789	96	
	Тяжкість за Мейо	0,176	0,086	96	
	САТ	0,046	0,656	96	
	Тривалість захворювання	0,325**	0,001	96	ТАК
	Кальпротектин	0,228*	0,026	96	ТАК

Пара параметрів					
Параметр 1	Параметр 2	Коефіцієнт кореляції rho	р- значенн я	N	Значущіст ь
	Лактоферин	0,056	0,587	96	
	Зонулін	-0,207*	0,043	96	ТАК
	ДАТ	-0,023	0,822	96	
Товщина стілки кишки	Тяжкість НВК за Мейо	0,395**	<0,001	96	ТАК
	САТ	0,473**	<0,001	96	ТАК
	Тривалість захворювання	0,133	0,196	96	
	Кальпротектин	0,723**	<0,001	96	ТАК
	Лактоферин	0,649**	<0,001	96	ТАК
	Зонулін	0,588**	<0,001	96	ТАК
	ДАТ	0,450**	<0,001	96	ТАК
Тяжкість НВК за Мейо	САТ	0,146	0,154	96	
	Тривалість захворювання	0,195	0,057	96	
	Кальпротектин	0,464**	<0,001	96	ТАК
	Лактоферин	0,427**	<0,001	96	ТАК
	Зонулін	0,222*	0,029	96	ТАК
	ДАТ	0,101	0,325	96	
САТ	Тривалість захворювання	0,351**	<0,001	96	ТАК
	Кальпротектин	0,275**	0,007	96	ТАК
	Лактоферин	0,461**	<0,001	96	ТАК
	Зонулін	0,311**	0,002	96	ТАК
	ДАТ	0,833**	<0,001	96	
Тривалість захворювання	Кальпротектин	0,086	0,403	96	
	Лактоферин	0,092	0,374	96	
	Зонулін	-0,298**	0,003	96	ТАК
	ДАТ	0,224*	0,029	96	ТАК

Пара параметрів					
Параметр 1	Параметр 2	Коефіцієнт кореляції rho	р-значення	N	Значущість
Кальпротектин	Лактоферин	0,698**	<0,001	96	ТАК
	Зонулін	0,457**	<0,001	96	ТАК
	ДАТ	0,190	0,064	96	
Лактоферин	Зонулін	0,425**	<0,001	96	ТАК
	ДАТ	0,421**	<0,001	96	ТАК
Зонулін	ДАТ	0,270**	0,008	96	ТАК
* Коефіцієнт кореляції статистично значимий при рівні значимості 0,05 (двосторонньому)					
** Коефіцієнт кореляції статистично значимий при рівні значимості 0,01 (двосторонньому)					

Графічно, основні результати кореляційного аналізу наведено на рисунках 5.2.4 – 5.2.10.

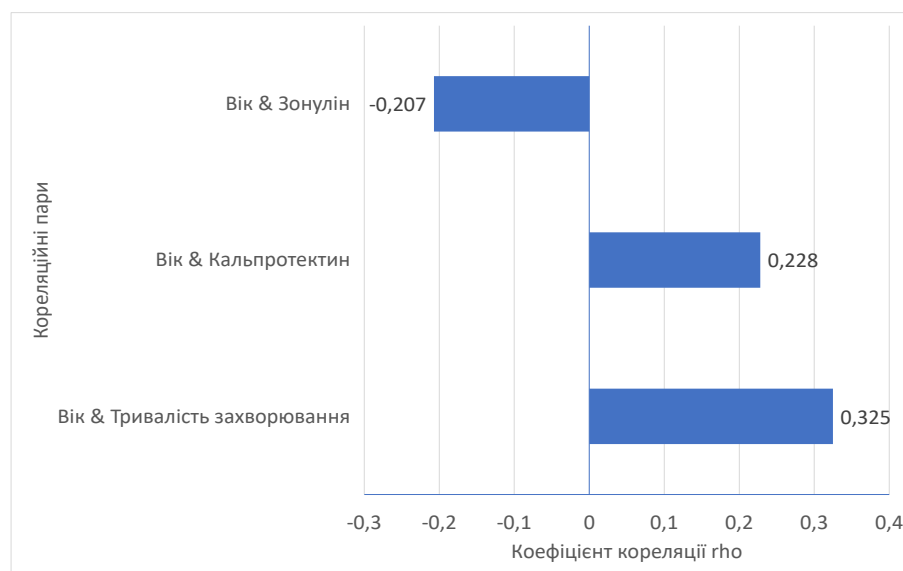


Рисунок 5.2.4 Графічна інтерпретація статистично значущих коефіцієнтів кореляції, що свідчать про взаємозв'язок віку та інших параметрів, що досліджувалися

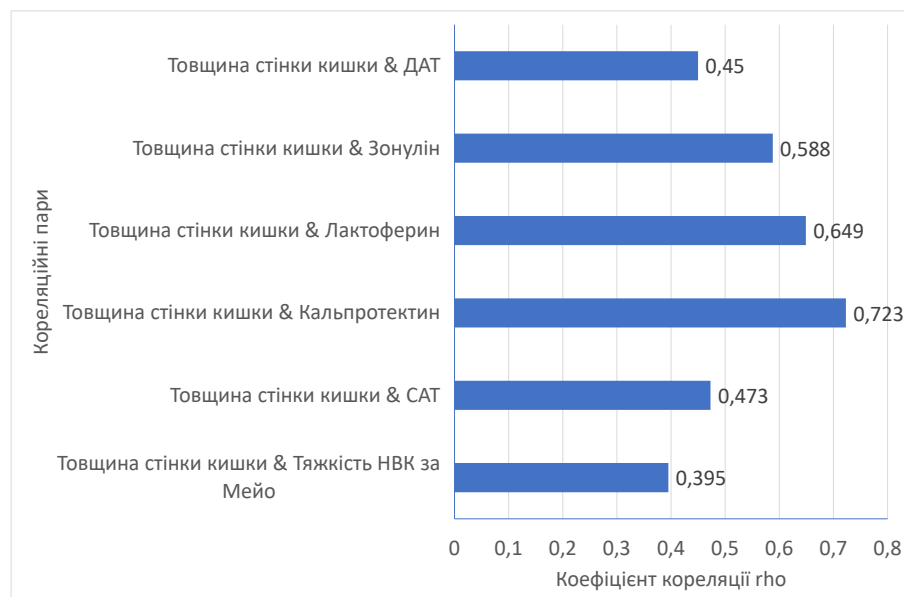


Рисунок 5.2.5 Графічна інтерпретація статистично значущих коефіцієнтів кореляції, що свідчать про взаємозв'язок ТСК та інших параметрів, що досліджувалися

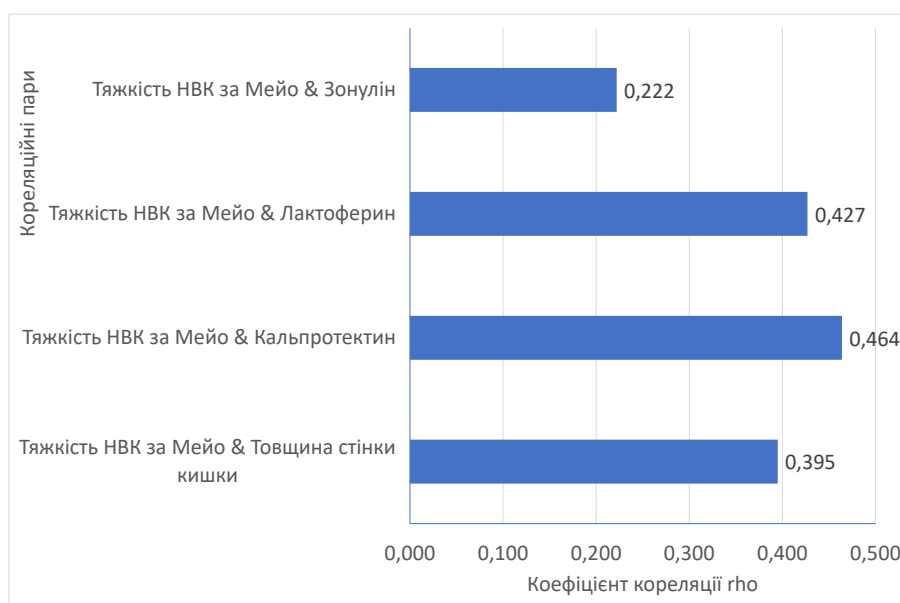


Рисунок 5.2.6 Графічна інтерпретація статистично значущих коефіцієнтів кореляції, що свідчать про взаємозв'язок тяжкості НВК за шкалою Мейо та інших параметрів, що досліджувалися

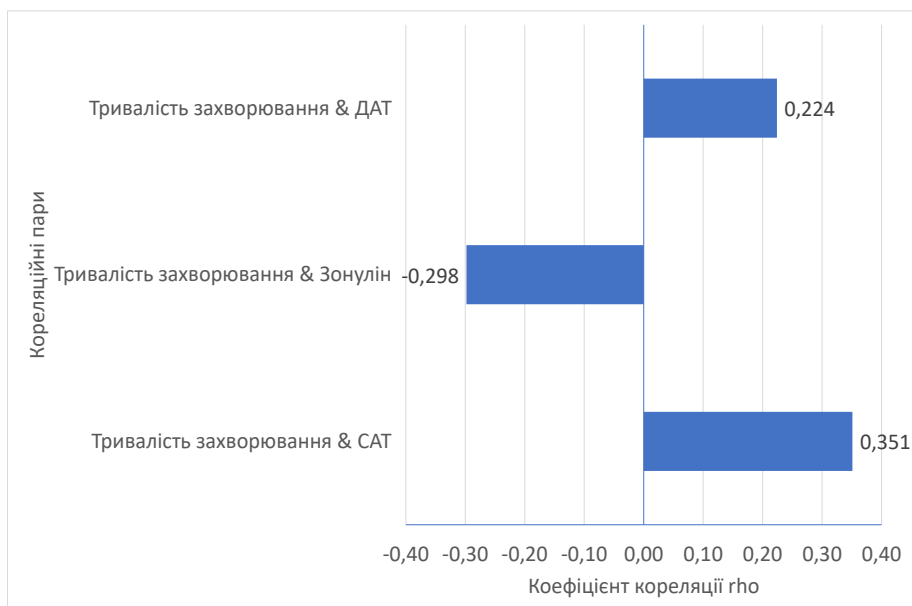


Рисунок 5.2.7 Графічна інтерпретація статистично значущих коефіцієнтів кореляції, що свідчать про взаємозв'язок тривалості захворювання та інших параметрів, що досліджувалися

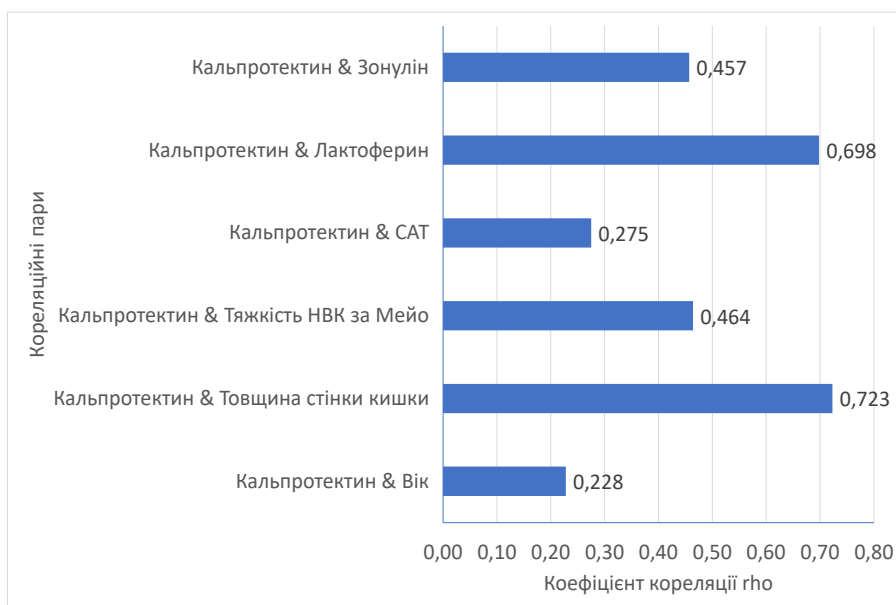


Рисунок 5.2.8 Графічна інтерпретація статистично значущих коефіцієнтів кореляції, що свідчать про взаємозв'язок фекального кальпротектину та інших параметрів, що досліджувалися

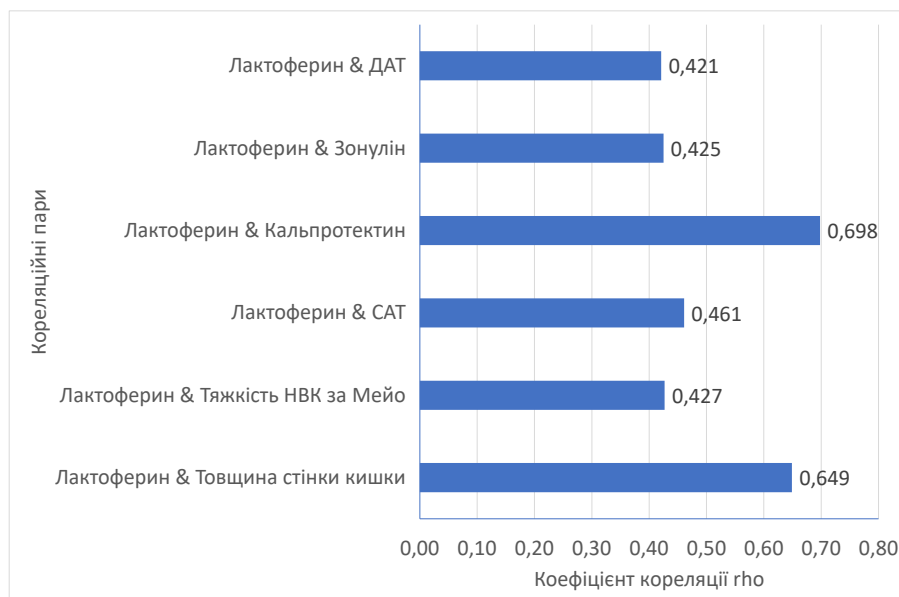


Рисунок 5.2.9 Графічна інтерпретація статистично значущих коефіцієнтів кореляції, що свідчать про взаємозв'язок фекального лактоферину та інших параметрів, що досліджувалися

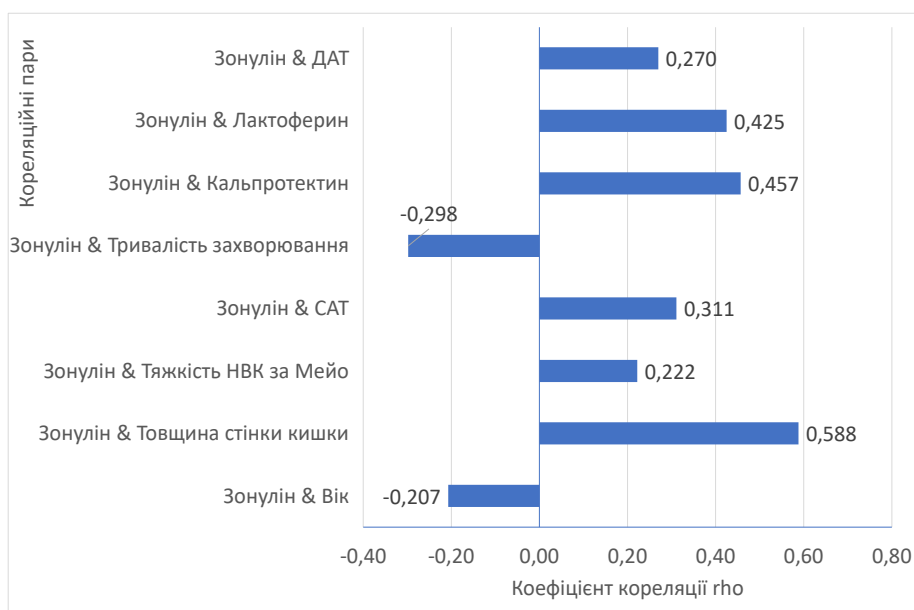


Рисунок 5.2.10 Графічна інтерпретація статистично значущих коефіцієнтів кореляції, що свідчать про взаємозв'язок зонуліну в сироватці крові та інших параметрів, що досліджувалися.

Висновки.

1. Медіана концентрації фекального кальпротектину в групі «НВК + АГ» становила 328 мкг/г [95% ДІ: 297 – 389 мкг/г], в групі «НВК без АГ» – 298

мкг/г [95% ДІ: 243 – 342 мкг/г] та в групі «АГ без НВК» – 22,4 мкг/г [95% ДІ: 20 – 23,9 мкг/г]. Відмінності між групами «НВК + АГ» і «АГ без НВК» та між групами «НВК без АГ» і «АГ без НВК» за фекальним кальпротектином були статистично значимими ($p < 0,001$ для усіх порівнянь), що підтверджувало наявність в групах «НВК + АГ» та «НВК без АГ» НВК і відсутність його у пацієнтів групи «АГ без НВК».

2. Медіана концентрації фекального лактоферину в групі «НВК + АГ» становила 79,7 мкг/г [95% ДІ: 76,8 – 89,5 мкг/г], в групі «НВК без АГ» – 54,5 мкг/г [95% ДІ: 43,8 – 65,4 мкг/г] та в групі «АГ без НВК» – 4,9 мкг/г [95% ДІ: 4,7 – 5,2 мкг/г]. Відмінності між групами «НВК + АГ» і «АГ без НВК» та між групами «НВК без АГ» і «АГ без НВК» за фекальним лактофериним були статистично значимими ($p < 0,001$ для усіх порівнянь), що підтверджувало наявність в групах «НВК + АГ» та «НВК без АГ» НВК і відсутність його у пацієнтів групи «АГ без НВК».

3. Медіана концентрації зонуліну в сироватці крові в групі «НВК + АГ» становила 75,8 нг/мл [95% ДІ: 65,8 – 78,7 нг/мл], в групі «НВК без АГ» – 69,9 нг/мл [95% ДІ: 63,3 – 73,7 нг/мл] та в групі «АГ без НВК» – 23,7 нг/мл [95% ДІ: 21,5 – 32,5 нг/мл]. Відмінності між групами «НВК + АГ» і «АГ без НВК» та між групами «НВК без АГ» і «АГ без НВК» за зонуліном у сироватці крові були статистично значимими ($p < 0,001$ для усіх порівнянь), що підтверджувало наявність в групах «НВК + АГ» та «НВК без АГ» НВК і відсутність його у пацієнтів групи «АГ без НВК».

На підставі кореляційного аналізу можна зробити висновок, що виявлені статистично значущі прямі кореляційні зв'язки між такими параметрами:

- вік і тривалість захворювання ($\rho = 0,325$; $p = 0,001$);
- вік і фекальний кальпротектин ($\rho = 0,228$; $p = 0,026$);
- ТСК і тяжкість НВК за Мейо ($\rho = 0,395$; $p < 0,001$);
- ТСК і САТ ($\rho = 0,473$; $p < 0,001$);
- ТСК і фекальний кальпротектин ($\rho = 0,723$; $p < 0,001$);
- ТСК і фекальний лактоферин ($\rho = 0,649$; $p < 0,001$);

- ТСК і зонулін у сироватці крові ($\rho = 0,588$; $p < 0,001$);
- ТСК і ДАТ ($\rho = 0,450$; $p < 0,001$);
- тяжкість НВК за Мейо і фекальний кальпротектин ($\rho = 0,464$; $p < 0,001$);
- тяжкість НВК за Мейо і фекальний лактоферин ($\rho = 0,427$; $p < 0,001$);
- тяжкість НВК за Мейо і зонулін у сироватці крові ($\rho = 0,222$; $p = 0,029$);
- САТ і тривалість захворювання ($\rho = 0,351$; $p < 0,001$);
- САТ і фекальний кальпротектин ($\rho = 0,275$; $p = 0,007$);
- САТ і фекальний лактоферин ($\rho = 0,461$; $p < 0,001$);
- САТ і зонулін у сироватці крові ($\rho = 0,311$; $p = 0,002$);
- САТ і ДАТ ($\rho = 0,833$; $p < 0,001$);
- тривалість захворювання і ДАТ ($\rho = 0,224$; $p = 0,029$);
- фекальний кальпротектин і фекальний лактоферин ($\rho = 0,698$; $p < 0,001$);
- фекальний кальпротектин і зонулін у сироватці крові ($\rho = 0,457$; $p < 0,001$);
- фекальний лактоферин і зонулін у сироватці крові ($\rho = 0,425$; $p < 0,001$);
- фекальний лактоферин і ДАТ ($\rho = 0,421$; $p < 0,001$);
- зонулін у сироватці крові і ДАТ ($\rho = 0,270$; $p = 0,008$).

Обернений статистично значущий кореляційний зв'язок було виявлено між наступними параметрами:

- вік і зонулін у сироватці крові ($\rho = -0,207$; $p = 0,043$);
- тривалість захворювання і зонулін у сироватці крові ($\rho = -0,298$; $p = 0,003$).

5.3 Аналіз залежності тяжкості перебігу НВК від супутньої АГ

Для аналізу залежності тяжкості перебігу НВК від супутньої АГ в аналіз було включено 2 групи:

- «НВК + АГ» – хворі на НВК з супутньою АГ;
- «НВК без АГ» – хворі на НВК без супутньої АГ;

Опис пацієнтів в групах методами описової статистики наведено у 5.3.1.

Таблиця 5.3.1

Опис пацієнтів у групах

Параметр	Група	N	M	Me	SD	MIN	MAX
Вік, роки	НВК+АГ	49	39,90	38	12,49	19	59
	НВК без АГ	47	40,17	41	10,82	19	59
ТСК, мм	НВК+АГ	49	7,58	7,9	1,34	5	10
	НВК без АГ	47	6,30	6,2	1,12	3,1	8,9
Тяжкість НВК за Мейо, бали	НВК+АГ	49	2,02	2	0,59	1	3
	НВК без АГ	47	1,89	2	0,67	1	3
Тривалість захворювання, роки	НВК+АГ	49	5,34	4	4,30	1	21
	НВК без АГ	47	3,30	2,5	2,58	0,5	11
Фекальний кальпротектин, мкг/г	НВК+АГ	49	367,04	328	148,22	197	789
	НВК без АГ	47	319,57	298	146,65	112	657
Фекальний лактоферин, мкг/г	НВК+АГ	49	89,50	79,7	37,01	32,7	192,5
	НВК без АГ	47	59,12	54,5	30,32	14,9	128,8
Зонулін у сироватці крові, нг/мл	НВК+АГ	49	75,62	75,8	16,75	47,8	112,8
	НВК без АГ	47	65,74	69,9	11,55	42,9	84,4
САТ, мм рт.ст	НВК+АГ	49	153,02	153	7,25	142	170
	НВК без АГ	47	126,49	127	8,43	110	137
ДАТ, мм рт.ст	НВК+АГ	49	96,02	95	4,25	85	107
	НВК без АГ	47	80,98	83	6,59	65	95

Як було показано раніше, між групами не було статистично значущих відмінностей за статтю. Групи були однорідними за віком, однак між ними були статистично значущі відмінності за тривалістю захворювання на НВК ($p = 0,006$), що, окрім наявності АГ, могло вплинути на такі показники, як ТСК, тяжкість НВК за шкалою Мейо, концентрацію фекального кальпротектину, фекального лактоферину та зонуліну в сироватці крові.

З метою урахування цих відмінностей між групами, для їх порівняння було застосовано коваріаційний аналіз (ANCOVA) за моделлю: залежна змінна – відповідний параметр, що аналізується (ТСК, тяжкість НВК за шкалою Мейо, концентрація фекального кальпротектину, фекального лактоферину та зонуліна в сироватці крові), фактор «група» фіксований (рівні: «НВК + АГ» та «НВК без АГ») і коваріата «тривалість захворювання на НВК» з подальшим застосуванням контрастного аналізу фактору «група» (рівень: «НВК без АГ» = референтний). Перевірку нормальності залишків ANCOVA було виконано за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Для тих параметрів, залишки ANCOVA яких були розподілені не нормально, було виконано аналіз на рангах. Результати контрастного аналізу з урахуванням відмінностей між групами за тривалістю захворювання на НВК, наведено у таблиці 5.3.2.

Таблиця 5.3.2

Результати контрастного аналізу

Змінна	Рівні, що порівнюються	Оцінений контраст	Констраст по гіпотезі	Різниця [оцінений - гіпотеза]	Станд. помилка	р-значення
Ранги ¹⁾ для «фекальний кальпротектин»	«НВК + АГ» проти «НВК без АГ»	8,795	0	8,795	5,906	0,140
Ранги ¹⁾ для «фекальний лактоферин»	«НВК + АГ» проти «НВК без АГ»	24,218	0	24,218	5,373	<0,001

Змінна	Рівні, що порівнюються	Оцінений контраст	Констраст по гіпотезі	Різниця [оцінений - гіпотеза]	Станд. по-милка	р-значення
Зонулін у сироватці крові	«НБК + АГ» проти «НБК без АГ»	13,241	0	13,241	2,819	<0,001
Товщина стінки кишки	«НБК + АГ» проти «НБК без АГ»	1,279	0	1,279	0,264	<0,001
Ранги ¹⁾ для «Тяжкість захворювання на НБК за Мейо»	«НБК + АГ» проти «НБК без АГ»	3,036	0	3,036	5,150	0,557
¹⁾ Так як залишки ANCOVA для відповідних параметрів були розподілені не нормально то значення цих параметрів були перетворені на ранги і виконано ANCOVA для цих перетворених даних. Тому для цих параметрів в таблиці наведено показники, отримані на їх рангах.						

Висновки до розділу 5.

На підставі результатів статистичного аналізу параметрів, що досліджуються, в групах, стосовно груп «НБК + АГ» та «НБК без АГ» можна зробити наступні висновки.

1. Медіана тривалості захворювання на НБК в групі «НБК + АГ» становила 4 роки [95% ДІ: 3 – 6 років], а у групі «НБК без АГ» – 2,5 роки [95% ДІ: 2 – 4 роки]. Відмінності між цими двома групами за тривалістю захворювання на НБК були статистично значимими ($p = 0,006$). Так як цей параметр міг вплинути на інші параметри, пов'язані з НБК (ТСК, концентрація фекального кальпротектину, фекального лактоферину та зонуліну в сироватці крові, тяжкість захворювання на НБК за шкалою Мейо), він враховувався при порівнянні груп за цими параметрами як коваріата.

2. Середнє арифметичне оцінки тяжкості захворювання на НБК за шкалою Мейо в групі «НБК + АГ» становило 2,02 бала [95% ДІ: 1,85 – 2,19

бала], а у групі «НВК без АГ» — 1,89 балів [95% ДІ: 1,7 – 2,09 бала]. Відмінності між цими двома групами за оцінкою тяжкості захворювання на НВК за шкалою Мейо з урахуванням в якості коваріати тривалості захворювання на НВК, були статистично незначущими ($p = 0,557$). При порівнянні груп, розглядаючи шкалу Мейо як категоріальну, легкий перебіг відмічено у 16,3% пацієнтів у групі «НВК + АГ» і 27,7% у групі «НВК без АГ», середній перебіг — у 65,3% пацієнтів у групі «НВК + АГ» і 55,3% у групі «НВК без АГ» та тяжкий перебіг — у 18,4% пацієнтів у групі «НВК + АГ» і 17,0% у групі «НВК без АГ». Відмінності між групами за тяжкістю захворювання на НВК за шкалою Мейо, розглядаючи її категоріальною, також були статистично незначущими ($p = 0,401$).

3. Медіана концентрації фекального кальпротектину в групі «НВК + АГ» становила 328 мкг/г [95% ДІ: 297 – 389 мкг/г], а у групі «НВК без АГ» – 298 мкг/г [95% ДІ: 243 – 342 мкг/г]. Відмінності між цими двома групами за концентрацією фекального кальпротектину, з урахуванням в якості коваріати тривалості захворювання на НВК, були статистично незначущими ($p = 0,140$).

4. Медіана концентрації фекального лактоферину в групі «НВК + АГ» становила 79,7 мкг/г [95% ДІ: 76,8 – 89,5 мкг/г], а у групі «НВК без АГ» – 54,5 мкг/г [95% ДІ: 43,8 – 65,4 мкг/г]. Відмінності між цими двома групами за концентрацією фекального лактоферину, з урахуванням в якості коваріати тривалості захворювання на НВК, були статистично значимими ($p < 0,001$).

5. Медіана концентрації зонуліну в сироватці крові у групі «НВК + АГ» становила 75,8 нг/мл [95% ДІ: 65,8 – 78,7 нг/мл], а у групі «НВК без АГ» – 59,9 нг/мл [95% ДІ: 63,3 – 73,7 нг/мл]. Відмінності між цими двома групами за концентрацією зонуліну в сироватці крові, з урахуванням в якості коваріати тривалості захворювання на НВК, були статистично значимими ($p < 0,001$).

6. На підставі отриманих результатів можна констатувати, що такі біомаркери запалення, як фекальний лактоферин і зонулін у сироватці крові є статистично значимо більш вираженими у пацієнтів, що хворіють на НВК і

мають супутню АГ в порівнянні з пацієнтами хворими на НВК і в яких супутня АГ відсутня.

7. ТСК у пацієнтів, що хворіють на НВК і мають супутню АГ є статистично значимо більшою ніж у пацієнтів, що хворіють на НВК і не мають супутньої АГ.

РОЗДІЛ 6. ОСОБЛИВОСТІ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ КИШЕЧНИКА І БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ДО ТА ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З НЕСПЕЦИФІЧНИМ ВИРАЗКОВИМ КОЛІТОМ ТА СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ.

6.1 Значення біомаркерів запалення до та після лікування у пацієнтів з НВК та супутньою АГ.

Дослідження проведено в два етапи: на першому пацієнтам із НВК з активним ступенем було проведено визначення біомаркерів запалення (фекальний кальпротектин, фекальний лактоферин, зонулін у сироватці крові) та представлено в таблиці 6.1.1. На другому етапі було проведено оцінку біомаркерів запалення після проведеного лікування.

Таблиця 6.1.1

Показники фекального кальпротектину, фекального лактоферину і зонуліну в сироватці крові до лікування.

Параметр	НВК + АГ			НВК без АГ			р-значення
	М ± СВ	Me	Min — Max	М ± СВ	Me	Min — Max	
Фекальний кальпротектин, мкг/г	367,1 ± 148,2	328	197 — 789	319,6 ± 146,7	298	112 — 657	p >0,05
Фекальний лактоферин, мкг/г	89,5 ± 37,0	79,7	32,7 — 192,5	59,1 ± 30,32	54,5	14,9 — 128,8	p <0,05
Зонулін у сироватці крові, нг/мл	75,62 ± 15,94	75,8	47,8 — 103,6	65,98 ± 11,40	69,9	42,9 — 84,4	p <0,05

Примітка – достовірність різниці показників між групами p <0,05.

Середній рівень фекального кальпротектину в групі «НВК + АГ» становив 367,05 ± 148,23 мкг/г при медіані 328 мкг/г. Отримане найменше значення було 197 мкг/г, максимальне – 789 мкг/г. Середній рівень фекального

кальпротектину групі «НВК без АГ» становив $319,57 \pm 146,65$ мкг/г при медіані 298 мкг/г. Отримане найменше значення було 112 мкг/г, максимальне – 657 мкг/г. Результати дослідження фекального кальпротектину вважалися збільшеними при значенні >50 мкг/г. Установлено статистично значуще підвищення рівня фекального кальпротектину у пацієнтів I та II груп порівняно з контрольною групою ($(19,4 \pm 2,18)$ мкг/г, $p < 0,001$).

Середній рівень фекального лактоферину в групі «НВК + АГ» становив $89,5 \pm 37,0$ мкг/г при медіані 79,7 мкг/г. Отримане найменше значення було 32,7 мкг/г, максимальне – 192,5 мкг/г. Середній рівень фекального лактоферину групі «НВК без АГ» становив $59,1 \pm 30,32$ мкг/г при медіані 54,5 мкг/г. Отримане найменше значення було 14,9 мкг/г, максимальне – 128,8 мкг/г. Результати дослідження фекального лактоферину вважалися збільшеними при значенні $>7,25$ мкг/г. Установлено статистично значуще підвищення рівня фекального лактоферину у пацієнтів I та II груп порівняно з контрольною групою $p < 0,001$.

Середні показники зонуліну в сироватці крові в «НВК + АГ» були $75,62 \pm 15,94$ нг/мл при медіані 75,80 нг/мл. Отримане найменше значення було 47,80 нг/мл, максимальне – 103,60 нг/мл. Середні показники зонуліну в сироватці крові групі «НВК без АГ» були $65,98 \pm 11,40$ нг/мл при медіані 69,90 нг/мл. Отримане найменше значення було 42,90 нг/мл, максимальне – 84,40 нг/мл. Результати дослідження зонуліну в сироватці крові вважалися збільшеними при значенні >48 нг/мл. При дослідженні вмісту зонуліну в сироватці крові виявлено статистично значуще його підвищення у пацієнтів I групи та II групи порівняно з контрольною групою ($(12,8 \pm 3,14)$ нг/мл, $p < 0,001$).

Усім пацієнтам призначено лікування препаратом месалазину протягом 6 тиж у дозі 5 г/добу ($4,0$ г per os та $1,0$ г per rectum). Месалазин зменшує запалення шляхом пригнічення хемотаксису лейкоцитів, зменшення продукції цитокінів і лейкотрієнів та нейтралізації вільних радикалів. Комбіноване призначення месалазину per os та per rectum зумовлено тим, що пацієнти мали

різні враження відділу кишечника при НВК, а таке призначення препарату збільшує його ефективність за рахунок підвищення біодоступності. Пацієнти групи «НВК + АГ», «АГ без НВК», урахувавши наявність АГ, також приймали лозартан як антигіпертензивний засіб у дозі 50 мг/добу. Максимальний антигіпертензивний ефект досягався на 3 — 6-й тиждень лікування. Після прийому лозартану відзначалася нормалізація АТ з досягненням нормальних показників.

Окрім призначеного лікування, пацієнтам було запропоновано дотримуватися дієти, що характеризується зниженим споживанням солі, гострої, грубої їжі, клітковини, а також алкоголю, газованих напоїв, кави. Рекомендовано: помірне споживання риби, молочних продуктів, низьким споживанням насичених жирів та солодоців. Дотримання дієтичного харчування показало зменшення запалення та позитивний ефект в сукупності з основним лікуванням.

Пацієнтам, які мали позакишкові прояви НВК було рекомендовано звернутися до ревматолога, дерматолога, офтальмолога.

Через 6 тижнів після лікування було оцінено показники фекального кальпротектину, фекального лактоферину, зонуліну в сироватці крові. В таблиці 6.1.2 представлено середні значення біомаркерів запалення до та після 6-тижневого лікування.

Таблиця 6.1.2

Показники фекального кальпротектину, фекального лактоферину і зонуліну в сироватці крові до лікування та після лікування

Параметр	Група	N	До лікування М ± СВ	Після лікування М ± СВ	р- значенн я
Фекальний кальпротектин, мкг/г	НВК+АГ	49	367,05 ± 148,23	41,22 ± 21,20	p <0,05
	НВК без АГ	47	319,57 ± 146,65	31,81 ± 11,65	p <0,05
Фекальний	НВК+АГ	49	89,50 ± 37,01	5,05 ± 1,24	p <0,05

Параметр	Група	N	До лікування М ± СВ	Після лікування М ± СВ	р- значенн я
лактоферин, мкг/г	НВК без АГ	47	59,12 ± 30,32	4,21 ± 1,56	p < 0,05
Зонутін у сироватці крові, нг/мл	НВК+АГ	49	75,62 ± 16,75	16,17 ± 5,56	p < 0,05
	НВК без АГ	47	65,74 ± 11,55	21,61 ± 8,75	p < 0,05

Примітка – достовірність різниці показників між групами p < 0,05.

Після проведеної терапії середній рівень фекального кальпротектину в групі «НВК + АГ» становив $41,22 \pm 21,20$ мкг/г при медіані 38 мкг/г. Отримане найменше значення було 19 мкг/г, максимальне – 115 мкг/г. 8 пацієнтів мали підвищені значення фекального кальпротектину при нормальному самопочутті. Середній рівень фекального кальпротектину групі «НВК без АГ» становив $31,81 \pm 11,65$ мкг/г при медіані 29 мкг/г. Отримане найменше значення було 17 мкг/г, максимальне – 76 мкг/г. На рисунку 6.1.1 зображено рівні фекального кальпротектину до та після лікування.

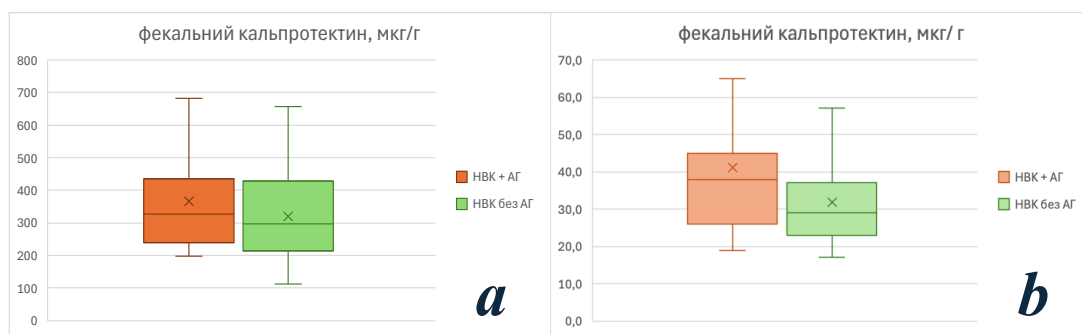


Рисунок 6.1.1 Рівні фекального кальпротектину до та після лікування.

(а) до лікування між групами «НВК + АГ» та «НВК без АГ» (p > 0,05)

(б) через 6 тижнів після лікування між групами «НВК + АГ» та «НВК без АГ» (p < 0,05)

Середній рівень фекального лактоферину в групі «НВК + АГ» становив $5,1 \pm 1,2$ мкг/г при медіані 4,9 мкг/г. Отримане найменше значення було 2,7 мкг/г, максимальне – 7,1 мкг/г. Середній рівень фекального лактоферину в

групі «НВК без АГ» становив $4,21 \pm 1,56$ мкг/г при медіані 3,9 мкг/г. Отримане найменше значення було 1,9 мкг/г, максимальне – 7,1 мкг/г. На рисунку 6.1.2 зображено рівні фекального лактоферину до та після лікування.

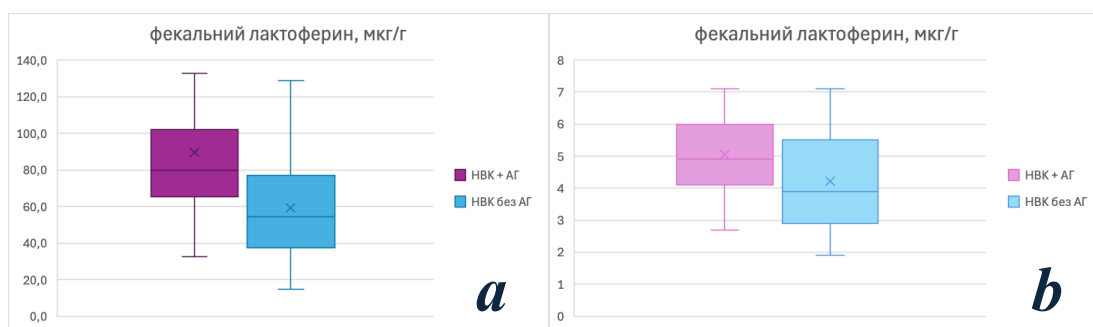


Рисунок 6.1.2 Рівні фекального лактоферину до та після лікування

(а) до лікування між групами «НВК + АГ» та «НВК без АГ» ($p < 0,05$)

(б) через 6 тижнів після лікування між групами «НВК + АГ» та «НВК без АГ» ($p < 0,05$)

Середні показники зонуліну в сироватці крові після лікування в групі «НВК + АГ» були $16,17 \pm 5,56$ нг/мл при медіані 14,60 нг/мл. Отримане найменше значення було 8,6 нг/мл, максимальне – 32,8 нг/мл. Середні показники зонуліну в сироватці крові в групі «НВК без АГ» були $21,61 \pm 8,75$ нг/мл при медіані 18,50 нг/мл. Отримане найменше значення було 6,8 нг/мл, максимальне – 46,50 нг/мл. На рисунку 6.1.3 зображено рівні зонуліну в сироватці крові до та після лікування.

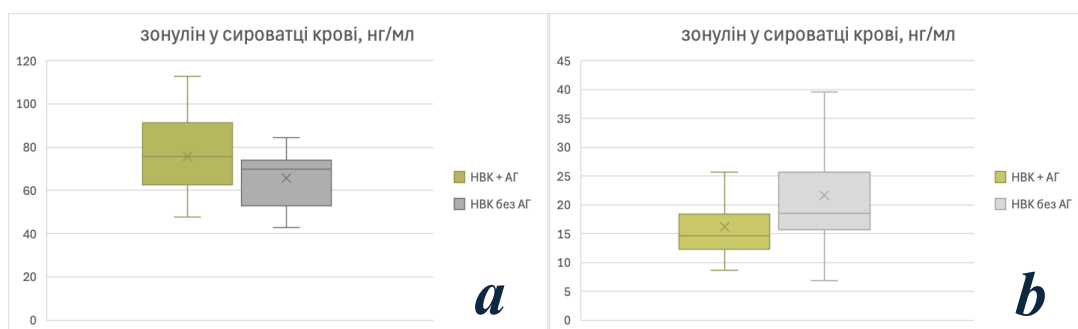


Рисунок 6.1.3 Рівні зонуліну в сироватці крові до та після лікування.

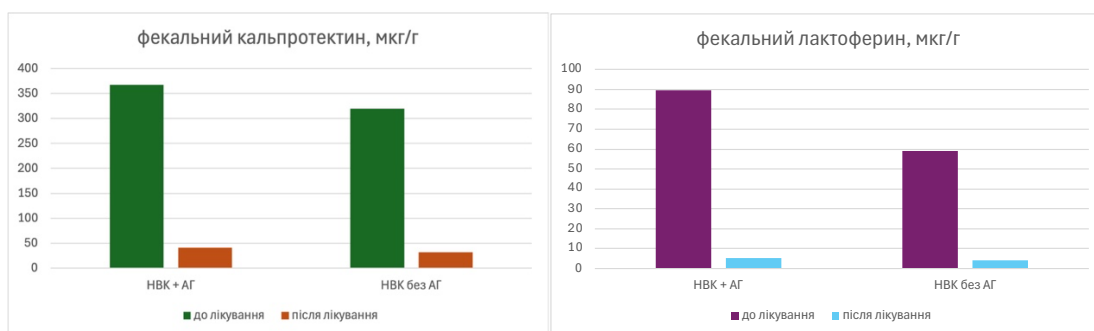
(а) до лікування між групами «НВК + АГ» та «НВК без АГ» ($p < 0,05$)

(б) через 6 тижнів після лікування між групами «НВК + АГ» та «НВК без АГ» ($p < 0,05$)

Лікування виявилось ефективним, у всіх пацієнтів зареєстровано зменшення частоти випорожнень, домішок крові в калі та інтенсивності абдомінального болю. Через 6 тижнів клінічну ремісію з нормалізацією випорожнення, відсутністю домішок крові в калі та відсутністю абдомінального болю зафіксовано в 41 (83,7 %) хворого групи «НВК + АГ» та 39 (82,9 %) — групи «НВК без АГ». Решта пацієнтів відмічали нормалізацію стулу, але були присутні незначні больові відчуття в черевній порожнині.

Таким чином, 6-тижневе лікування месалазином в дозі 5,0 г/добу виявилось ефективним при лівобічному НВК легкого та середньотяжкого перебігу у хворих як з ізольованим НВК, так і в поєднанні з АГ. Пацієнти, що мали тяжкий НВК додатково отримували будесонід 9,0 мг/добу. Через 6 тиж повторно оцінили рівень фекального кальпротектину, фекального лактоферину та зонуліну в сироватці крові — виявлена статистично значуща різниця за показником фекального кальпротектину після лікування між двома досліджуваними групами ($p < 0,05$). Показник зонуліну в сироватці крові після лікування в групі «НВК + АГ» був кращим, ніж у групі «НВК без АГ» ($p < 0,05$). Це може свідчити про можливий захисний вплив блокаторів рецепторів ангіотензину на перебіг НВК через вплив на РААС.

Для оцінки динаміки досліджуваних показників через 6 тижнів застосовано Т-критерій Вілкоксона. На рисунку 6.1.4 представлено показники фекального кальпротектину, фекального лактоферину та зонуліну в сироватці крові до лікування та через 6 тижнів після.



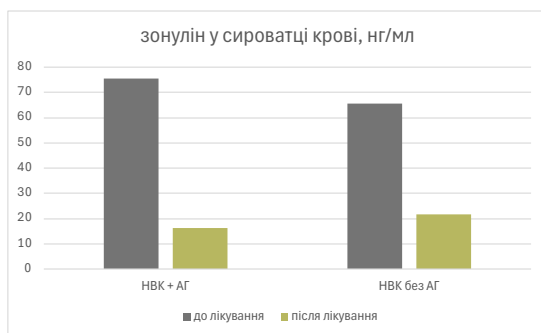


Рисунок 6.1.4 Динаміка вмісту фекального кальпротектину, фекального лактоферину, зонліну в сироватці крові до ($p < 0,05$) та після ($p < 0,05$) лікування.

6.2 Особливості ультразвукового дослідження кишечника до та після лікування у пацієнтів з НБК та супутньою АГ.

Згідно керівництва ECCO-ESGAR-ESP-IBUS (рекомендація 8) щодо діагностики та моніторингу пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника: У пацієнтів з НБК, які потребують початку або оптимізації лікування, рекомендовано ранню (протягом 12 тижнів) клінічну, біохімічну та ендоскопічну або ультразвукову оцінку відповіді. Результати слід інтерпретувати на основі попередньої оцінки вихідного рівня (92% згоди) [105]. Попередня оцінка ТСК була проведена за допомогою УЗДК на днях з ендоскопічним дослідженням – «золотим стандартом» діагностики НБК. До лікування відмінності між групами «НБК + АГ» і «НБК без АГ» за ТСК при УЗДК були статистично значимими ($p < 0,05$).

Через 6 тижнів після лікування знов було оцінено ТСК за допомогою УЗД. В таблиці 6.2.1 представлено середні значення ТСК до та після 6-тижневого лікування.

Таблиця 6.2.1

ТСК при УЗД до та після лікування

Параметр	Група	N	До лікування М ± СВ	Після лікування М ± СВ	р- значення
ТСК, мм	НВК+АГ	49	7,57 ± 1,30	2,79 ± 0,30	p <0,05
	НВК без АГ	47	6,30 ± 1,12	2,61 ± 0,31	p <0,05

Примітка – достовірність різниці показників між групами p <0,05.

За допомогою критерія Манна – Уїтні було оцінено показники ТСК до та після лікування. Середній показник ТСК в групі «НВК + АГ» до лікування становив $7,57 \pm 1,30$ мм при медіані 7,9 мм. Отримане найменше значення було 5 мм, максимальне – 10 мм. Середній показник ТСК в цій же групі після 6-тижневого лікування становив $2,79 \pm 0,30$ мм. при медіані 2,8 мм. Найменше значення було 2,2 мм, максимальне – 3,5 мм.

В групі «НВК без АГ» ТСК до лікування була $6,30 \pm 1,12$ мм при медіані 6,2 мм. Отримане мінімальне значення було 3,1 мм, максимальне – 8,9 мм. Середній показник ТСК в цій же групі після 6-тижневого лікування становив $2,61 \pm 0,31$ мм при медіані 2,6 мм. Найменше значення було 2,0 мм, максимальне – 3,3 мм.

На рисунку 6.2.1 зображено фото УЗД ТСК за допомогою конвексного датчика в поздовжньому та в поперечному зрізах до лікування та після 6-тижневого лікування у пацієнта з НВК та супутньою АГ. До лікування середні значення ТСК становили: 9,4 мм, після лікування – 2,6 мм.

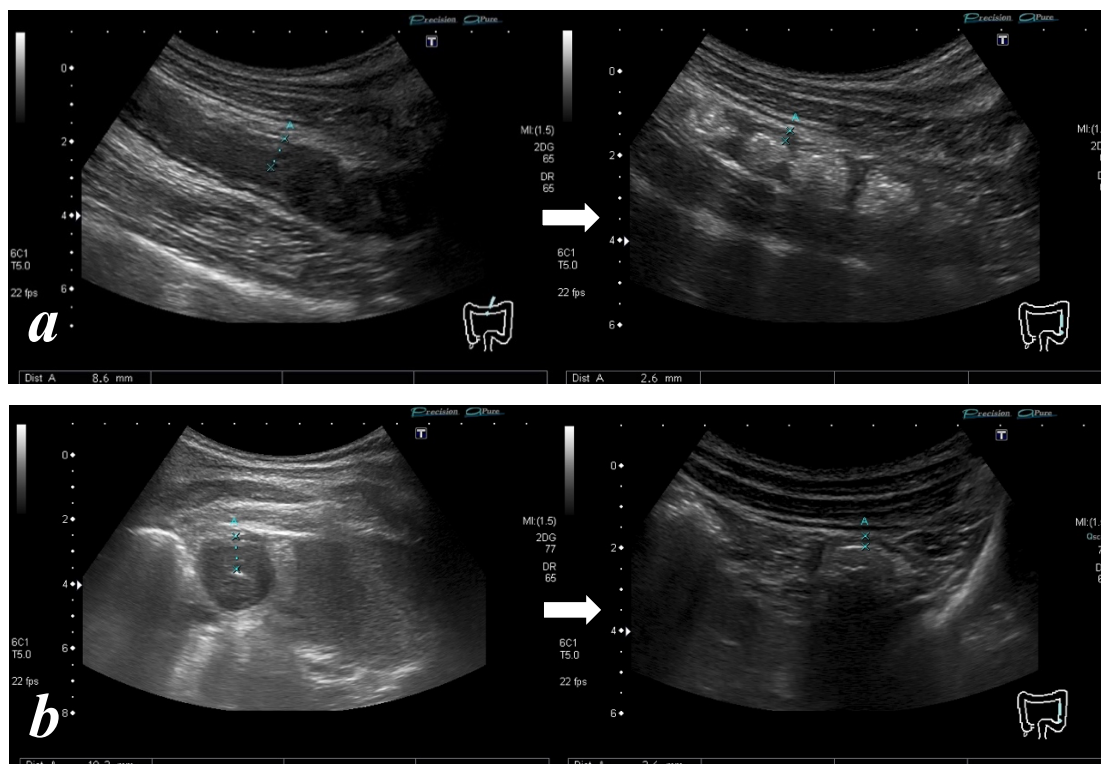


Рисунок 6.2.1 Результати УЗД ТСК до та після лікування з використанням конвексного датчика.

- а) поздовжній зріз кишки з ТСК 8,6 мм до лікування та 2,6 мм після лікування.
- б) поперечний зріз кишки з ТСК 10,2 мм до лікування та 2,6 мм після лікування.

Вимірювання ТСК проводили згідно рекомендацій для кожного сегмента із фіксацією середніх значень вимірювань, зроблених на відстані не менше 1 см один від одного, перпендикулярно до стінки кишки, рисунок 6.2.2.

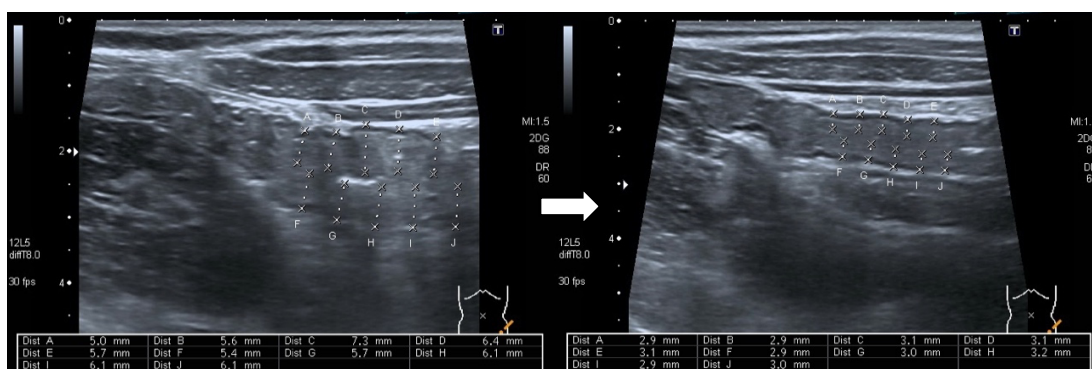


Рисунок 6.2.2 Методика вимірювання ТСК у пацієнтів з НВК до та після лікування (лінійний датчик).

На рисунку 6.2.3 зображено фото УЗД ТСК за допомогою лінійного датчика до лікування та після 6-тижневого лікування та порівняння результатів цього ж пацієнта при проведенні колоноскопії. До лікування ТСК становила: 6,3 мм, після лікування – 3,0 мм, чим були досягнуті референтні значення ТСК при ремісії НВК.

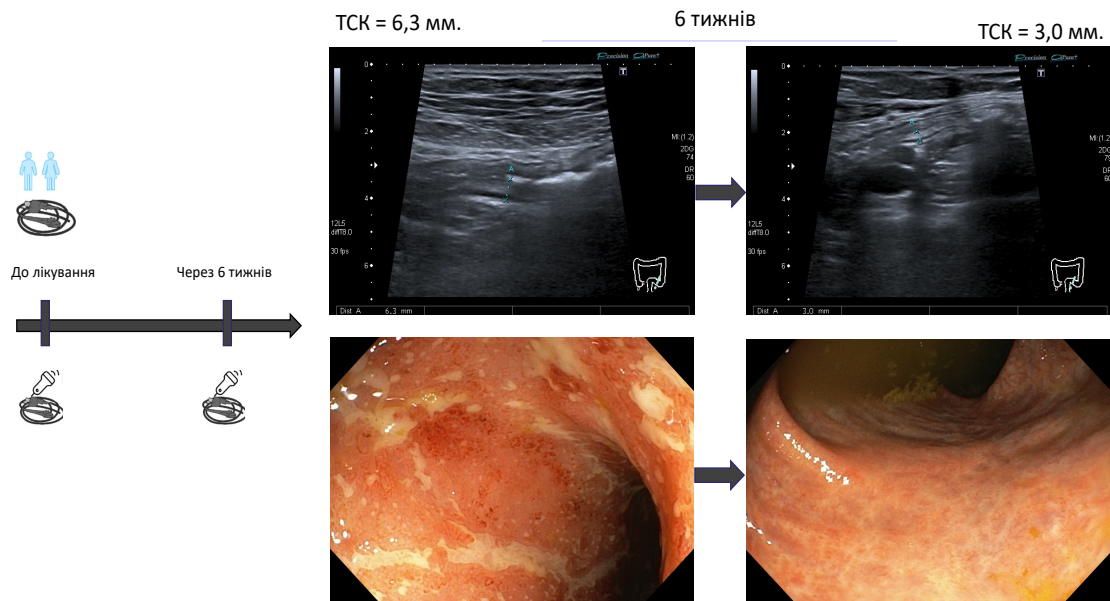


Рисунок 6.2.3 Результати УЗДК, колоноскопії до та після лікування.

На рисунку 6.2.4 зображено результати УЗД ТСК до та після лікування у пацієнта з НВК середнього ступеня тяжкості.

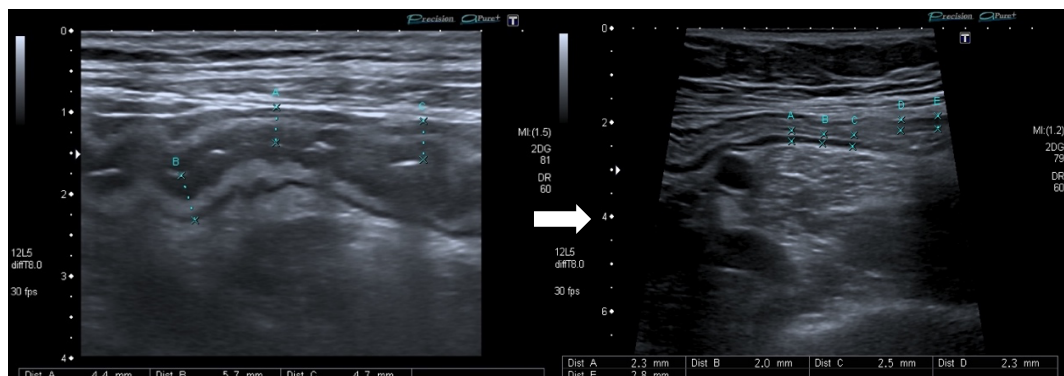


Рисунок 6.2.4 Пацієнт з НВК середнього ступеня тяжкості до лікування з ТСК – 4,9 мм зі збереженою пошаровою структурою стінки кишки та через 6 тижнів після лікування месалазином – 2,4 мм (лінійний датчик).

На рисунку 6.2.5 зображено результати УЗД ТСК до та після лікування у пацієнта з тяжким НВК та супутньою АГ.

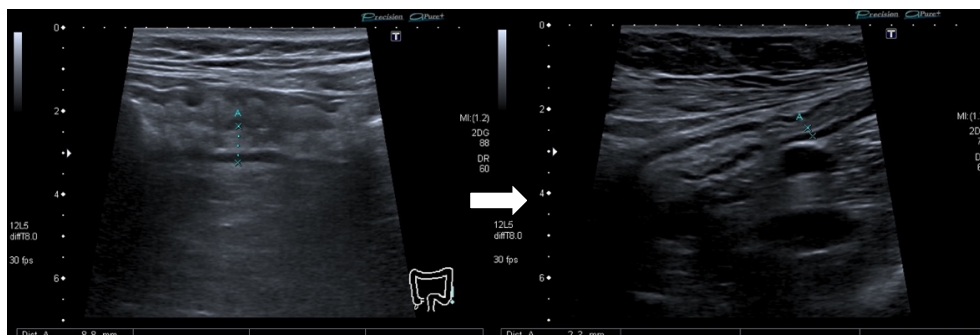


Рисунок 6.2.5 Пацієнт з тяжким НВК та супутньою АГ до лікування з ТСК 8,8 мм, через 6 тижнів після лікування месалазином та будесонідом – 2,3 мм (лінійний датчик).

При досягненні ремісії може відбутися повна репарація слизової оболонки, але можуть і залишаються ознаки, за допомогою яких можна ретроспективно визначити, що був перенесений НВК. До таких належить тьмяність слизової, вона світла, ніби натягнута на підслизовий шар, поверхня мозаїчна або дрібнозерниста, судинний рисунок може відновитися, але не повністю, як правило він змінений, атиповий (судини покручені, з додатковим петлеутворенням), можливе утворення псевдополіпів, при тривалому НВК зникає складчастість слизової оболонки. На рисунку 6.2.6 зображено біоптат слизової оболонки товстої кишки пацієнта з НВК в ремісії.

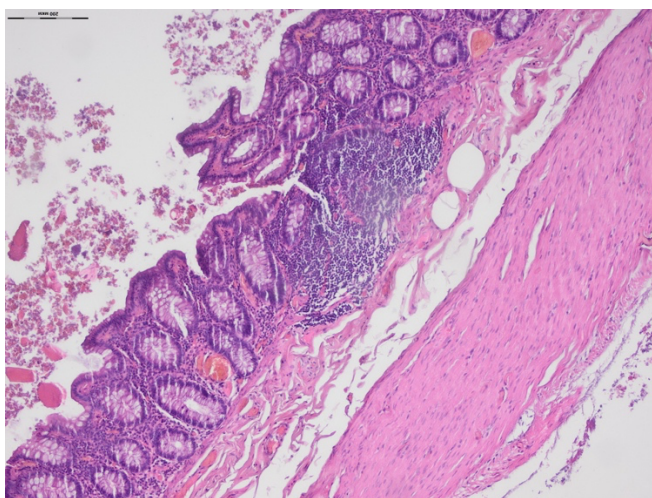


Рисунок 6.2.6 Біоптат слизової оболонки товстої кишки пацієнта з НВК, ремісія. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення x40.

Під час проведеного дослідження не було зареєстровано жодних випадків колоректальної неоплазії або необхідності хірургічного втручання.

Вчасно виявлена АГ у пацієнтів із НВК та застосування неінвазивних біомаркерів запалення, УЗД кишечника дають змогу контролювати стан пацієнта, досягти ремісії та уникнути ускладнень.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

ЗЗК – це глобальне захворювання, його еволюцію можна розділити на чотири епідеміологічні стадії: поява, збільшення захворюваності, наростання поширеності та збереження зростання поширеності [106]. НВК – одна з двох форм ЗЗК. Він вражає 5 мільйонів людей у всьому світі та являє собою хронічне та рецидивуюче запалення ШКТ з пошкодженням СОТК та клінічними проявами болю в животі, хронічної діареї, ректальної кровотечі та втрати ваги. Причина та етіологія НВК ще до кінця не вивчені [107].

Позакишкові захворювання вражають до половини всіх пацієнтів із ЗЗК і включають широкий спектр хронічних захворювань, що мають спільну патофізіологію з ЗЗК та є наслідками активності захворювань кишечника або ускладненнями, спричиненими лікуванням ЗЗК [108]. Люди із ЗЗК мають підвищений ризик ССЗ, зокрема у молодому віці. Як і у випадку з іншими імунітопосередкованими захворюваннями, пацієнти із ЗЗК мають підвищений ризик ССЗ на рівні, подібному до пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу [109]. Встановлено, що НВК може бути незалежним фактором ризику розвитку АГ, що, ймовірно, пов'язано з хронічним системним запаленням та пошкодженням слизового бар'єру кишечника [110]. Це саме хронічне запалення може сприяти ендотеліальній дисфункції та атеросклерозу, які є ключовими факторами розвитку АГ [1].

Зростаюче розуміння впливу системного запалення на серцево-судинні ускладнення ЗЗК, охоплення все частіше різних вікових груп, можливості своєчасної діагностики, впровадження нових методів лікування вимагає злагодженої команди гастроентерологів-кардіологів.

Для вирішення вказаної мети були поставлені наступні завдання:

1. Оцінити клінічні особливості та перебіг НВК у пацієнтів із супутньою АГ.

2. Вивчити особливості структури товстого кишечника у пацієнтів з НВК та супутньою АГ за допомогою УЗД та провести порівняльний аналіз із даними колоноскопії з біопсією.
3. Оцінити зміни біомаркерів запалення (фекальний кальпротектин, фекальний лактоферин, зонулін у сироватці крові) у пацієнтів із НВК та супутньою АГ.
4. Порівняти зміни біомаркерів запалення у пацієнтів з НВК та супутньою АГ з даними колоноскопії з морфологічним дослідженням кишечника та УЗД кишечника.
5. Розробити схему лікування у пацієнтів з НВК та супутньою АГ.
6. Оцінити зміни УЗД кишечника та біомаркерів запалення (фекальний кальпротектин, фекальний лактоферин, зонулін у сироватці крові) при індукційній та підтримуючій терапії у пацієнтів з НВК та супутньою АГ.

Під нашим спостереженням перебувало 142 пацієнти, віком від 19 до 59 років (середній вік $40,2 \pm 11,7$ років). Чоловіків — 76 (53,5%), жінок — 66 (46,5%). У 96 (67,6%) з них при проведенні колоноскопії з біопсією встановлений діагноз НВК. У 95 (66,9%) обстежених при проведенні ДМАТ виявлено АГ. Таким чином сформовано три групи: «НВК + АГ» (34,5%); «НВК без АГ» (33,1%) та «АГ без НВК» (32,4%).

Обстеження хворих на НВК проводилося за загальноприйнятою схемою, виходячи з діагностичних критеріїв Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт)» [96] та Клінічної настанови, заснованої на доказах «Запальні захворювання кишечника» [97].

Обстеження хворих на АГ проводилося за загальноприйнятою схемою, виходячи з діагностичних критеріїв Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)» [98] та Клінічної настанови, заснованої на доказах «Артеріальна гіпертензія» [99]. Пацієнтам також було проведено ЕхоКГ та ультразвукове дослідження МАШ.

У відповідності з поставленими завданнями при вивченні скарг велику увагу приділяли клінічним особливостям, перебігу НВК у пацієнтів із супутньою АГ. Оцінювали інтенсивність і локалізацію абдомінального болю, частоту і характер стільця, наявність домішок у калі: слизу / крові, наявність ректальної кровотечі. Крім того, у пацієнтів визначали ЧСС, зміни маси тіла, температуру, наявність головного болю.

Після консультацій гастроентеролога та кардіолога, було призначено огляд проктолога для проведення проктологічного огляду (огляд та пальпація перианальної ділянки, пальцьове дослідження, виконання огляду ректальним зеркалом, ректосигмоскопії. У пацієнтів з НВК зміни слизової оболонки були характерними: слизова оболонка гіперемована, рихла, зерниста, визначалася набряклість з нальотами фібрину та ерозіями.

Діагностика НВК базується на поєднанні клінічних симптомів, лабораторних тестів та даних візуалізації. При ендоскопічному дослідженні бачили типову картину характерну для НВК у фазі загострення: дифузна еритема, пухкість слизової оболонки, петехії (геморагії), стертість нормального судинного рисунка, поверхневі дефекти різної протяжності й форми на великій площині, аж до десквамації слизової оболонки (зливні виразки), контактна або спонтанна кровоточивість різного ступеня вираженості, гнійний та фібринозний наліт. Характерним для групи «НВК + АГ» була більш виражена кровоточивість при взятті біопсії. Зернистість слизової оболонки була наявна як і у фазі загострення виразок і ерозій та в неактивній фазі НВК.

Візуалізація морфологічних характеристик ЗЗК включає оцінку змін СОТК, трансмурального ураження та позакишкових проявів. У пацієнтів, що перебували під спостереженням виявлено морфологічні зміни СОТК із НВК І — ІІ ступеня активності з АГ та без АГ. У біоптатах цих груп відзначено дифузну хронічну запальну інфільтрацію з проникненням до підслизового шару, представлену переважно клітинами лімфоплазмоцитарного ряду, еозинофілами, незначними скупченнями нейтрофілів, здебільшого в

поверхневих відділах. Спостерігали сплющення поверхневого епітелію та ерозивні зміни. Архітектоніка крипт була порушена. У біоптатах обох груп виявлено зменшення кількості та розміру вакуоль із муцином у келихоподібних клітинах окремих залоз. Лише в біоптатах пацієнтів групи «НВК + АГ» спостерігали нерівномірне потовщення стінки з розшаруванням у дрібних судинах артеріального типу в підслизовому шарі за рахунок мукоїдного та фібриноїдного набухання. Відповідні зміни у біоптаті пацієнтів без АГ не відмічаються.

УЗДК – це неінвазивний метод візуалізації в режимі реального часу, який можна використовувати при наданні медичної допомоги для оцінки активності захворювання у пацієнтів з НВК. УЗДК сприяє швидкому та ефективному прийняттю рішень щодо лікування, вплинути на перебіг захворювання та покращити дотримання пацієнтами режиму лікування [103].

Використання УЗДК як доступного інструменту для моніторингу активності захворювання починається з мінімальної вимоги до сучасного ультразвукового апарату для регулярного використання. Необхідно застосовувати два датчики з можливістю проведення КДК – низькочастотний конвексний датчик (3-5 МГц) для оцінки всього кишечника та наявності ускладнень і високочастотний лінійний датчик (5-15 МГц) для візуалізації п'яти шарів стінки кишечника та вимірювання ТСК до рівня 0,1 мм [111].

У нашому дослідженні за допомогою конвексного датчика ми робили панорамні огляди та знімки, лінійний датчик в свою чергу дає можливість краще віддиференціювати шари стінки кишечника. НВК найчастіше вражає слизову оболонку, та при використанні УЗДК нами визначалося також реактивне потовщення підслизової оболонки. Тому запалення, обмежене слизовою оболонкою, зазвичай відмічали як потовщення слизового та навіть підслизового шарів. При посиленні запалення ехогенність підслизового шару знижувалася, структура шару була нечіткою. Окрім оцінки ТСК та посилення васкуляризації стінки кишечника при КДК, навколишні структури такі як

жирова клітковина, лімфатичні вузли, накопичення вільної рідини свідчили про розповсюдження запального процесу.

При проведенні УЗДК було оцінено ТСК. Міри центральної тенденції в групах, а саме медіана ТСК в групі «НВК + АГ» становила 7,9 мм [95% ДІ: 7,3 – 8,2 мм], в групі «НВК без АГ» — 6,2 мм [95% ДІ: 5,9 – 6,9 мм] та в групі «АГ без НВК» — 2,9 мм [95 % ДІ: 2,8 – 3,0 мм]. Відмінності між групами «НВК + АГ» і «АГ без НВК» та між групами «НВК без АГ» і «АГ без НВК» за ТСК були статистично значущими ($p < 0,001$ для усіх порівнянь), що підтверджувало наявність у групах «НВК + АГ» та «НВК без АГ» НВК і відсутність його у пацієнтів групи «АГ без НВК».

В процесі обстеження пацієнтам було проведено лабораторні методи дослідження. Медіана по параметру лейкоцити в групі «НВК + АГ» становила $6,3 \times 10^9/\text{л}$, в групі «НВК без АГ» — $5,6 \times 10^9/\text{л}$ та в групі «АГ без НВК» — $5,7 \times 10^9/\text{л}$. Відмінності між всіма групами були статистично не значимими ($p > 0,05$). Медіана по ШОЕ в групі «НВК + АГ» становила 19,0 мм/год, в групі «НВК без АГ» — 15,0 мм/год та в групі «АГ без НВК» — 7,0 мм/год. Відмінності між досліджуваними групами були статистично значимими ($p < 0,05$). Медіана параметра СРБ в групі «НВК + АГ» становила 6,9 мг/л, в групі «НВК без АГ» — 7,3 мм/год та в групі «АГ без НВК» — 2,3 мм/год. Відмінності між групами «НВК + АГ» і «АГ без НВК» та між групами «НВК без АГ» і «АГ без НВК» за СРБ були статистично значимими ($p < 0,05$ для усіх порівнянь), що підтверджувало наявність в групах «НВК + АГ» та «НВК без АГ» НВК і відсутність його у пацієнтів групи «АГ без НВК». Відмінності між групами «НВК + АГ» і «НВК без АГ» були статистично не значимими ($p > 0,05$).

В групах «НВК + АГ» та «НВК без АГ» відмічалося підвищення середнього рівня ЗХ понад 4,5 ммоль/л. В групі «НВК + АГ» ЗХ $> 4,5$ ммоль/л був виявлений у 35 пацієнтів, що становило 71,4% від загальної їх кількості. При цьому 8 пацієнтів (16,3%) мали рівень ЗХ більше від 6 ммоль/л. В групі «НВК без АГ» ЗХ $> 4,5$ ммоль/л був виявлений у 28 пацієнтів, що становило

59,6% від загальної їх кількості. В групі «АГ без НВК» $3X > 4,5$ ммоль/л був виявлений у 21 пацієнта, що становило 45,7% від загальної їх кількості.

При оцінці ЛПНЩ між досліджуваними групами не відмічалось підвищення середнього рівня показників. В процесі дослідження не виявлено статистично значущі відмінності по ЛПНЩ між групами.

Також в ході дослідження було оцінено неінвазивні біомаркери запалення такі як: фекальний кальпротектин, фекальний лактоферин, зонулін у сироватці крові. Медіана концентрації фекального кальпротектину в групі «НВК + АГ» становила 328 мкг/г, в групі «НВК без АГ» — 298 мкг/г та в групі «АГ без НВК» — 22,4 мкг/г. Медіана концентрації фекального лактоферину в групі «НВК + АГ» становила 79,7 мкг/г, в групі «НВК без АГ» — 54,5 мкг/г та в групі «АГ без НВК» — 4,9 мкг/г. Медіана концентрації зонуліну в сироватці крові в групі «НВК + АГ» становила 75,8 нг/мл, в групі «НВК без АГ» — 69,9 нг/мл та в групі «АГ без НВК» — 23,7 нг/мл. Надалі було проведено кореляційний аналіз. При проведенні кореляційного аналізу були виявлені статистично значущі прямі кореляційні зв'язки між такими параметрами:

- вік і тривалість захворювання ($\rho = 0,325$; $p = 0,001$);
- вік і фекальний кальпротектин ($\rho = 0,228$; $p = 0,026$);
- ТСК і тяжкість НВК за Мейо ($\rho = 0,395$; $p < 0,001$);
- ТСК і САТ ($\rho = 0,473$; $p < 0,001$);
- ТСК і фекальний кальпротектин ($\rho = 0,723$; $p < 0,001$);
- ТСК і фекальний лактоферин ($\rho = 0,649$; $p < 0,001$);
- ТСК і зонулін у сироватці крові ($\rho = 0,588$; $p < 0,001$);
- ТСК і ДАТ ($\rho = 0,450$; $p < 0,001$);
- тяжкість НВК за Мейо і фекальний кальпротектин ($\rho = 0,464$; $p < 0,001$);
- тяжкість НВК за Мейо і фекальний лактоферин ($\rho = 0,427$; $p < 0,001$);
- тяжкість НВК за Мейо і зонулін у сироватці крові ($\rho = 0,222$; $p = 0,029$);
- САТ і Тривалість захворювання ($\rho = 0,351$; $p < 0,001$);
- САТ і фекальний кальпротектин ($\rho = 0,275$; $p = 0,007$);
- САТ і фекальний лактоферин ($\rho = 0,461$; $p < 0,001$);

- САТ і зонулін у сироватці крові ($\rho = 0,311$; $p = 0,002$);
- САТ і ДАТ ($\rho = 0,833$; $p < 0,001$);
- тривалість захворювання і ДАТ ($\rho = 0,224$; $p = 0,029$);
- фекальний кальпротектин і фекальний лактоферин ($\rho = 0,698$; $p < 0,001$);
- фекальний кальпротектин і зонулін у сироватці крові ($\rho = 0,457$; $p < 0,001$);
- фекальний лактоферин і зонулін у сироватці крові ($\rho = 0,425$; $p < 0,001$);
- фекальний лактоферин і ДАТ ($\rho = 0,421$; $p < 0,001$);
- зонулін у сироватці крові та ДАТ ($\rho = 0,270$; $p = 0,008$).

В ході дослідження було виявлено обернений статистично значущий кореляційний зв'язок між наступними параметрами:

- вік і зонулін у сироватці крові ($\rho = -0,207$; $p = 0,043$);
- тривалість захворювання і зонулін у сироватці крові ($\rho = -0,298$; $p = 0,003$).

Лікування пацієнтів з НВК проводилося за загальноприйнятою схемою, виходячи з діагностичних критеріїв Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт)» [96]. Усім пацієнтам, що мали НВК було призначено лікування препаратом месалазину протягом 6 тиж у дозі 5 г/добу (4,0 г per os та 1,0 г per rectum). Комбіноване призначення месалазину per os та per rectum зумовлено тим, що пацієнти мали різні враження відділу кишечника при НВК, а таке призначення препарату збільшує його ефективність за рахунок підвищення біодоступності. Пацієнти, що мали тяжкий НВК додатково отримували будесонід 9,0 мг/добу. Пацієнти груп «НВК + АГ», «АГ без НВК», ураховуючи наявність АГ, також приймали лозартан як антигіпертензивний засіб у дозі 50 мг/добу. Максимальний антигіпертензивний ефект досягався на 3 — 6-й тиждень лікування.

Окрім призначеного лікування, пацієнтам було запропоновано дотримуватися дієти, що характеризується зниженим споживанням солі,

гострої, грубої їжі, клітковини, а також алкоголю, газованих напоїв, кави. Рекомендовано: помірне споживання риби, молочних продуктів, низьким споживанням насичених жирів та солодоців. Дотримання дієтичного харчування показало зменшення запалення та позитивний ефект в сукупності з основним лікуванням.

Біомаркери можуть полегшити неінвазивну оцінку захворювання, причому фекальний кальпротектин є найбільш широко доступними біомаркером в сучасній клінічній практиці [112]. Після 6-тижневого лікування нами було визначено рівень фекального кальпротектину, фекального лактоферину та зонуліну в сироватці крові. Після проведеної терапії середній рівень фекального кальпротектину в групі «НВК+АГ» становив $41,22 \pm 21,20$ мкг/г при медіані 38 мкг/г. Середній рівень фекального кальпротектину групи «НВК без АГ» становив $31,81 \pm 11,65$ мкг/г при медіані 29 мкг/г. Фекальний кальпротектин найкраще відображає ендоскопічну активність НВК та корелює з тяжкістю ендоскопічного запалення у пацієнтів з НВК і вже є установленим методом оцінки активності захворювання як альтернативи колоноскопії [113]. Фекальний кальпротектин допомагає передбачити рецидив НВК. У систематичному огляді підвищений рівень фекального кальпротектину у пацієнтів із ЗЗК у фазі клінічної ремісії був пов'язаний з рецидивом протягом 3 місяців. Якщо значення фекального кальпротектину залишається в межах референтного значення, це з високою ймовірністю прогнозує підтримку ремісії після 3 місяців [114].

Після проведеної терапії середній рівень фекального лактоферину в групі «НВК + АГ» становив $5,1 \pm 1,2$ мкг/г при медіані 4,9 мкг/г. Середній рівень фекального лактоферину в групі «НВК без АГ» становив $4,21 \pm 1,56$ мкг/г при медіані 3,9 мкг/г. Доведено, що фекальний лактоферин є своєчасним і точним маркером запалення при НВК [101]. Рівні фекального лактоферину своєчасно відображають зміни запалення СОТК, що дозволяє швидко оцінити відповідь на лікування у пацієнтів з НВК [100].

Середні показники зонуліну в сироватці крові після лікування в групі «НВК + АГ» були $16,17 \pm 5,56$ нг/мл. при медіані 14,60 нг/мл. Середні показники зонуліну в сироватці крові в групі «НВК без АГ» були $21,61 \pm 8,75$ нг/мл при медіані 18,50 нг/мл. Була виявлена статистично значуща різниця за показником фекального кальпротектину, фекального лактоферину після лікування між двома досліджуваними групами ($p < 0,05$). Показник зонуліну в сироватці крові після лікування в групі «НВК + АГ» був кращим, ніж у групі «НВК без АГ» ($p < 0,05$). Це може свідчити про можливий захисний вплив блокаторів рецепторів ангіотензину на перебіг НВК через вплив на РААС. Фекальний кальпротектин добре корелює з ендоскопічною активністю НВК, при запаленні СОТК, причому низькі значення фекального кальпротектину спостерігалися у пацієнтів з ендоскопічною та гістологічною ремісією.

Згідно керівництва ECCO-ESGAR-ESP-IBUS (рекомендація 8) щодо діагностики та моніторингу пацієнтів із ЗЗК: У пацієнтів з НВК, які потребують початку або оптимізації лікування, рекомендовано ранню (протягом 12 тижнів) клінічну, біохімічну та ендоскопічну або ультразвукову оцінку відповіді. Результати слід інтерпретувати на основі попередньої оцінки вихідного рівня (92% згоди) [105]. До лікування відмінності між групами «НВК + АГ» і «НВК без АГ» за ТСК при УЗДК були статистично значимими ($p < 0,05$).

Через 6 тижнів після лікування у пацієнтів досліджуваних груп за допомогою УЗДК повторно оцінили ТСК. Середній показник ТСК в групі «НВК + АГ» після 6-тижневого лікування становив $2,79 \pm 0,30$ мм при медіані 2,8 мм. Середній показник ТСК в групі «НВК без АГ» після 6-тижневого лікування становив $2,61 \pm 0,31$ мм при медіані 2,6 мм. Пошарова структура була збережена, мезентеріальної лімфаденопатії не визначалося.

Ремісія при проведенні ТАУЗД кишечника у пацієнтів з НВК визначається значеннями $\text{ТСК} \leq 3$ мм з нормальним кольоровим доплерівським сигналом. Трансмуральна ремісія НВК повинна бути оцінена до та після

початку лікування. Ремісія визначена на УЗДК може настати вже на 4-му тижні, але зі зростанням ймовірності покращення до 12-го тижня [115].

Разом із клінічним покращенням відмічена тенденція до нормалізації ендоскопічної картини кишечника у пацієнтів з НВК. При досягненні ремісії може відбутися повна репарація слизової оболонки, але можуть і залишатися ознаки, за допомогою яких можна ретроспективно визначити, що був перенесений НВК. До таких належить тьмяність слизової, поверхня мозаїчна або дрібнозерниста, судинний рисунок може відновитися, але не повністю, як правило він змінений, атиповий (судини покручені, з додатковим петлеутворенням), можливе утворення псевдополіпів, при тривалому НВК зникає складчастість слизової оболонки.

ТАУЗД кишечника та біомаркери запалення виявлені при первинному зверненні пацієнтів та в процесі лікування можуть надати лікарям інформацію про активність захворювання пацієнта без необхідності проведення інвазивних методів дослідження. Через вартість колоноскопії, інвазивність і обмежені ендоскопічні можливості є потреба в застосуванні надійних неінвазивних маркерів запалення кишечника. Переваги визначення фекальних біомаркерів полягають у тому, що зразки калу можна легко самостійно зібрати вдома та відправити до лабораторії, що дає змогу контролювати перебіг захворювання. Фекальний кальпротектин і лактоферин мають кілька характеристик ідеального тесту для виявлення запалення кишечника: вони неінвазивні, прості та дешеві. Як свідчать дані літератури та отримані нами результати, ці маркери тісно корелюють з ендоскопічною активністю.

Наявність у пацієнтів АГ погіршує перебіг НВК та асоціюється з вищими показниками біомаркерів запалення (фекальних). Фекальний кальпротектин дає змогу відрізнити активне та неактивне ЗЗК. Це корелює з тяжкістю симптомів і може допомогти спрогнозувати рецидив при НВК. Фекальний лактоферин також є чутливим та специфічним маркером для виявлення хронічного запалення й прогнозування рецидиву. Зв'язок з

ендоскопічною активністю є сильним. Показники лактоферину значно вищі при загостренні, ніж при ремісії.

Установлено негативну кореляцію між концентрацією зонуліну в сироватці крові та тривалістю захворювання. Якщо запалення в групах «НВК та АГ» і «НВК без АГ» було тривалим, то спостерігали виснаження слизового шару в кишечнику. З часом рівень зонуліну в сироватці крові зменшуватиметься, але це не свідчить про ремісію.

З огляду на результати дослідження пацієнтам із НВК рекомендоване вимірювання АТ, оскільки наявність АГ погіршує перебіг НВК і може призвести до його рецидивів. Проведення ТАУЗД кишечника та визначення фекальних біомаркерів та зонуліну в сироватці крові є зручними, неінвазивними і дешевими варіантами моніторингу НВК як з АГ, так і без неї.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що коморбідний перебіг НВК та АГ мав обтяжувальний характер, що відображалось на клінічній картині – шляхом вираженості симптоматики одного й іншого захворювань. У групі «НВК + АГ» частіше зустрічався абдомінальний біль та діарея. Головний біль та прискорене серцебиття спостерігалися частіше в групах «НВК + АГ» та «АГ без НВК», що обумовлено наявністю АГ у цих двох групах і відсутністю у групі «НВК без АГ» ($p < 0,05$).
2. При ендоскопічному дослідженні між групами, що мали НВК з АГ та без – різниці не було, але при морфологічному дослідженні у групі «НВК + АГ» спостерігали нерівномірне потовщення стінки з розшаруванням у дрібних судинах артеріального типу в підслизовому шарі за рахунок мукоїдного та фібриноїдного набухання. Відповідні зміни у біоптаті пацієнтів без АГ не відмічалися.

При проведенні УЗДК постерігалася статистично значима різниця між групами «НВК + АГ» та «НВК без АГ» в оцінці ТСК ($p < 0,05$). Посилена васкуляризація стінки кишечника, набряклість та ущільнення жирової клітковини, накопичення вільної рідини вздовж кишечника свідчили про розповсюдження запального процесу.

3. Визначено, що біомаркери запалення: фекальний лактоферин і зонулін у сироватці крові є статистично значимо більш вираженими у пацієнтів, що хворіють на НВК із АГ у порівнянні з хворими НВК без АГ. Але не спостерігалось відмінностей між групами НВК за рівнем фекального кальпротектину.
4. Були виявлені прямі кореляційні зв'язки між такими параметрами: віком і тривалістю захворювання ($\rho = 0,325$; $p = 0,001$), віком і фекальним кальпротектином ($\rho = 0,228$; $p = 0,026$), ТСК і тяжкістю НВК та запальними біомаркерами. Обернений кореляційний зв'язок спостерігався між віком і зонуліном сироватки крові ($\rho = -0,207$; $p = 0,043$), тривалістю захворювання і зонуліном ($\rho = -0,298$; $p = 0,003$).

5. На тлі базисної терапії НВК, пацієнти з АГ отримували комплексну антигіпертензивну терапію, максимальний ефект досягався на 3 — 6-й тиждень лікування.
6. Через 6 тижнів при індукційної базисної терапії НВК у хворих обох груп ТСК знижувалася до референтних значень при збереженні пошарової структури та відсутності мезентеріальної лімфаденопатії. Рівень фекального кальпротектину, фекального лактоферину та зонуліну в сироватці крові знижувався ($p < 0,05$). Рівень сироваткового зонуліну після лікування в групі «НВК + АГ» був кращим, ніж у пацієнтів «НВК без АГ» ($p < 0,05$), що може свідчити про захисний вплив блокаторів рецепторів ангіотензину на перебіг НВК через вплив на РААС.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У пацієнтів із встановленим діагнозом НВК необхідно контролювати АТ, своєчасно виявляти АГ, оскільки наявність підвищеного АТ може погіршувати перебіг НВК. Діагностика та лікування пацієнтів із НВК та супутньою АГ потребує додаткової уваги лікарів, формування міждисциплінарної команди гастроентеролог-проктолог-кардіолог-терапевт-сімейний лікар.
2. Колоноскопія з біопсією залишається «золотим стандартом» діагностики НВК, проте застосування в практичній медицині УЗД кишечника та біомаркерів запалення, як неінвазивних, безпечних методів діагностики, дозволить контролювати перебіг НВК як до так і в процесі лікування.
3. Лікування пацієнтів як з ізольованим НВК так і з супутньою АГ повинно бути комплексним із застосуванням препаратів месалазину, при необхідності будесоніду та препаратів антагоністів рецепторів ангіотензину II протягом 6 тижнів та подальшим контролем АТ, показників біомаркерів запалення (фекального кальпротектину, фекального лактоферину, зонуліну в сироватці крові).
4. Неінвазивне УЗД ТСК та прилеглих структур дозволяє контролювати перебіг НВК. Підбір оптимальної схеми лікування для пацієнтів з НВК та супутньою АГ дозволить зменшити кількість ускладнень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Wu, Hao et al. "Inflammatory bowel disease and cardiovascular diseases: a concise review." *European heart journal open* vol. 2,1 oeab029. 14 Oct. 2021, doi:10.1093/ehjopen/oeab029.
2. Ghoneim, Sara et al. "The Risk of Cerebrovascular Accidents in Inflammatory Bowel Disease in the United States: A Population-Based National Study." *Clinical and experimental gastroenterology* vol. 13 123-129. 4 May. 2020, doi:10.2147/CEG.S250182.
3. Xu, Xia et al. "Assessing the impact of blood pressure in the development of inflammatory bowel disease." *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)* vol. 24,5 (2022): 566-572. doi:10.1111/jch.14477.
4. В.І. Денесюк, О.В. Денесюк, за ред. В.М. Коваленка, 2019. Внутрішня медицина Джерело: <https://compendium.com.ua/uk/tutorials-uk/vnutrishnya-medsina/>
5. Ng, Siew C et al. "Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies." *Lancet (London, England)* vol. 390,10114 (2017): 2769-2778. doi:10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
6. Степанов Ю. М. Порухення мікробіоценозу товстого кишечника й частота синдрому надлишкового бактеріального росту у хворих на хронічні запальні захворювання кишечника / Ю. М. Степанов, М. В. Тітова, О. М. Татарчук // Гастроентерологія. – 2020. – Т. 54, No 1. – С. 44–50.
7. Maconi, Giovanni et al. "EFSUMB Recommendations and Clinical Guidelines for Intestinal Ultrasound (GIUS) in Inflammatory Bowel Diseases." "EFSUMB-Empfehlungen und klinische Leitlinien für den gastrointestinalen Ultraschall (GIUS) chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED)." *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* vol. 39,3 (2018): 304-317. doi:10.1055/s-0043-125329.

8. Krugliak Cleveland, Noa et al. "Clinical Application of Intestinal Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease." *Current gastroenterology reports* vol. 26,2 (2024): 31-40. doi:10.1007/s11894-024-00915-x.
9. An, Jia et al. "The Role of Intestinal Mucosal Barrier in Autoimmune Disease: A Potential Target." *Frontiers in immunology* vol. 13 871713. 1 Jul. 2022, doi:10.3389/fimmu.2022.871713.
10. Sauk, Jenny S et al. "High Perceived Stress is Associated With Increased Risk of Ulcerative Colitis Clinical Flares." *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* vol. 21,3 (2023): 741-749.e3. doi:10.1016/j.cgh.2022.07.025.
- 11.Chen, Bing et al. "Inflammatory Bowel Disease and Cardiovascular Diseases." *The American journal of medicine* vol. 135,12 (2022): 1453-1460. doi:10.1016/j.amjmed.2022.08.012.
- 12.Lee, Michelle T et al. "Premature Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Among Patients with Inflammatory Bowel Disease." *The American journal of medicine* vol. 134,8 (2021): 1047-1051.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2021.02.029.
- 13.Bisgaard, Tania H et al. "Depression and anxiety in inflammatory bowel disease: epidemiology, mechanisms and treatment." *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* vol. 19,11 (2022): 717-726. doi:10.1038/s41575-022-00634-6.
- 14.Hemmer, Allison et al. "Inflammatory Bowel Disease: A Concise Review." *South Dakota medicine : the journal of the South Dakota State Medical Association* vol. 76,9 (2023): 416-423..
- 15.Ma, Baolian et al. "Research progress of ferroptosis and inflammatory bowel disease." *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine* vol. 37,5 (2024): 1039-1062. doi:10.1007/s10534-024-00604-2.
- 16.Bruner, Lia Pierson et al. "Inflammatory Bowel Disease." *Primary care* vol. 50,3 (2023): 411-427. doi:10.1016/j.pop.2023.03.009.
- 17.Segal, Jonathan P et al. "Ulcerative colitis: an update." *Clinical medicine (London, England)* vol. 21,2 (2021): 135-139. doi:10.7861/clinmed.2021-0080.

18. Gordon, Hannah et al. "ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies." *Journal of Crohn's & colitis* vol. 17,6 (2023): 827-854. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac187
19. Xu, Lu et al. "Incidence of Inflammatory Bowel Disease in Urban China: A Nationwide Population-based Study." *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* vol. 21,13 (2023): 3379-3386.e29. doi:10.1016/j.cgh.2023.08.013.
20. Wan, Jian et al. "Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of inflammatory bowel disease: Insights from the past two years." *Chinese medical journal* vol. 138,7 (2025): 763-776. doi:10.1097/CM9.0000000000003542.
21. Aniwan, Satimai et al. "The epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia and Asian immigrants to Western countries." *United European gastroenterology journal* vol. 10,10 (2022): 1063-1076. doi:10.1002/ueg2.12350.
22. Wan, Jian et al. "Natural course of ulcerative colitis in China: Differences from the West?." *United European gastroenterology journal* vol. 12,9 (2024): 1167-1178. doi:10.1002/ueg2.12634.
23. Burisch, Johan et al. "Natural Disease Course of Ulcerative Colitis During the First Five Years of Follow-up in a European Population-based Inception Cohort- An Epi-IBD Study." *Journal of Crohn's & colitis* vol. 13,2 (2019): 198-208. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy154.
24. Lakatos, Laszlo et al. "Incidence, disease phenotype at diagnosis, and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006." *Inflammatory bowel diseases* vol. 17,12 (2011): 2558-65. doi:10.1002/ibd.21607.
25. Samuel, Sunil et al. "Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis." *Inflammatory bowel diseases* vol. 19,9 (2013): 1858-66. doi:10.1097/MIB.0b013e31828c84c5.
26. Le Berre, Catherine et al. "Ulcerative colitis." *Lancet (London, England)* vol. 402,10401 (2023): 571-584. doi:10.1016/S0140-6736(23)00966-2.

27. Singh, Noreen, and Charles N Bernstein. "Environmental risk factors for inflammatory bowel disease." *United European gastroenterology journal* vol. 10,10 (2022): 1047-1053. doi:10.1002/ueg2.12319.
28. He, Jinshen et al. "Ulcerative colitis increases risk of hypertension in a UK biobank cohort study." *United European gastroenterology journal* vol. 11,1 (2023): 19-30. doi:10.1002/ueg2.12351.
29. Neurath, Markus F. "Strategies for targeting cytokines in inflammatory bowel disease." *Nature reviews. Immunology* vol. 24,8 (2024): 559-576. doi:10.1038/s41577-024-01008-6.
30. Nesci, Antonio et al. "Gut Microbiota and Cardiovascular Disease: Evidence on the Metabolic and Inflammatory Background of a Complex Relationship." *International journal of molecular sciences* vol. 24,10 9087. 22 May. 2023, doi:10.3390/ijms24109087.
31. Hengel, Felicitas E et al. "Arterielle Hypertonie – Eine Übersicht für den ärztlichen Alltag" [Arterial Hypertension]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) vol. 147,7 (2022): 414-428. doi:10.1055/a-1577-8663.
32. Gallo, Giovanna, and Carmine Savoia. "Hypertension and Heart Failure: From Pathophysiology to Treatment." *International journal of molecular sciences* vol. 25,12 6661. 17 Jun. 2024, doi:10.3390/ijms25126661.
33. Yang, Zhihua et al. "Gut microbiota and hypertension: association, mechanisms and treatment." *Clinical and experimental hypertension* (New York, N.Y. : 1993) vol. 45,1 (2023): 2195135. doi:10.1080/10641963.2023.2195135.
34. Zhang, Zenglei et al. "Role of inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension: New insights and potential therapeutic targets." *Frontiers in immunology* vol. 13 1098725. 10 Jan. 2023, doi:10.3389/fimmu.2022.1098725.
35. Alipour, Misagh et al. "Mucosal Barrier Depletion and Loss of Bacterial Diversity are Primary Abnormalities in Paediatric Ulcerative Colitis." *Journal of Crohn's & colitis* vol. 10,4 (2016): 462-71. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv223.

- 36.Chen, Yongyan et al. “Interaction Between Commensal Bacteria, Immune Response and the Intestinal Barrier in Inflammatory Bowel Disease.” *Frontiers in immunology* vol. 12 761981. 11 Nov. 2021, doi:10.3389/fimmu.2021.761981.
- 37.Sui, Chao et al. “Molecular and cellular mechanisms underlying postoperative paralytic ileus by various immune cell types.” *Frontiers in pharmacology* vol. 13 929901. 3 Aug. 2022, doi:10.3389/fphar.2022.929901.
- 38.Wang, Zhiqi et al. “Oxidative Stress and Carbonyl Lesions in Ulcerative Colitis and Associated Colorectal Cancer.” *Oxidative medicine and cellular longevity* vol. 2016 (2016): 9875298. doi:10.1155/2016/9875298.
- 39.Yamashita, Tomoya et al. “Two Gut Microbiota-Derived Toxins Are Closely Associated with Cardiovascular Diseases: A Review.” *Toxins* vol. 13,5 297. 22 Apr. 2021, doi:10.3390/toxins13050297.
- 40.Li, C., Gao, M., Zhang, W. et al. “Zonulin Regulates Intestinal Permeability and Facilitates Enteric Bacteria Permeation in Coronary Artery Disease.” *Scientific reports* (2016): 6, 29142. doi.org/10.1038/srep29142
- 41.Kim, S., Goel, R. et al. “Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure.” *Clinical science* (London, England: 1979) (2018): 132(6), 701–718. doi.org/10.1042/CS20180087
- 42.Mahenthiran, Ajay et al. “Heart Failure: a Punch from the Gut.” *Current heart failure reports* vol. 21,2 (2024): 73-80. doi:10.1007/s11897-024-00648-y.
- 43.Knox, Emily G et al. “The gut microbiota is important for the maintenance of blood-cerebrospinal fluid barrier integrity.” *The European journal of neuroscience* vol. 57,2 (2023): 233-241. doi:10.1111/ejn.15878.
- 44.Aleman, Ricardo Santos et al. “Leaky Gut and the Ingredients That Help Treat It: A Review.” *Molecules* (Basel, Switzerland) vol. 28,2 619. 7 Jan. 2023, doi:10.3390/molecules28020619.
- 45.Chae, Yu-Rim et al. “Diet-Induced Gut Dysbiosis and Leaky Gut Syndrome.” *Journal of microbiology and biotechnology* vol. 34,4 (2024): 747-756. doi:10.4014/jmb.2312.12031.

- 46.Vallianou, Natalia G et al. "Gut Microbiota and Its Role in the Brain-Gut-Kidney Axis in Hypertension." *Current hypertension reports* vol. 25,11 (2023): 367-376. doi:10.1007/s11906-023-01263-3.
- 47.Di Vincenzo, Federica et al. "Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review." *Internal and emergency medicine* vol. 19,2 (2024): 275-293. doi:10.1007/s11739-023-03374-w.
- 48.Zhu, Zhengbao et al. "Inflammatory Bowel Disease and Risk of Global Cardiovascular Diseases and Type 2 Diabetes." *Inflammatory bowel diseases* vol. 30,7 (2024): 1130-1137. doi:10.1093/ibd/izad163.
- 49.Alayo, Quazim A et al. "Inflammatory Bowel Disease Is Associated With an Increased Risk of Incident Acute Arterial Events: Analysis of the United Kingdom Biobank." *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* vol. 21,3 (2023): 761-770.e13. doi:10.1016/j.cgh.2022.08.035.
- 50.Di Tommaso, Natalia et al. "The Gut-Vascular Barrier as a New Protagonist in Intestinal and Extraintestinal Diseases." *International journal of molecular sciences* vol. 24,2 1470. 12 Jan. 2023, doi:10.3390/ijms24021470.
- 51.Carloni, Sara, and Maria Rescigno. "The gut-brain vascular axis in neuroinflammation." *Seminars in immunology* vol. 69 (2023): 101802. doi:10.1016/j.smim.2023.101802.
- 52.Quansah, Elsie et al. "Intestinal epithelial barrier integrity investigated by label-free techniques in ulcerative colitis patients." *Scientific reports* vol. 13,1 2681. 15 Feb. 2023, doi:10.1038/s41598-023-29649-y.
- 53.Sheng, Yong Hua, and Sumaira Z Hasnain. "Mucus and Mucins: The Underappreciated Host Defence System." *Frontiers in cellular and infection microbiology* vol. 12 856962. 14 Jun. 2022, doi:10.3389/fcimb.2022.856962.
- 54.Lewis, Caitlin V, and W Robert Taylor. "Intestinal barrier dysfunction as a therapeutic target for cardiovascular disease." *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* vol. 319,6 (2020): H1227-H1233. doi:10.1152/ajpheart.00612.2020

55. Wu, Min et al. "Analysis of the molecular mechanisms of ulcerative colitis and atherosclerosis by microarray data." *Scientific reports* vol. 15,1 10715. 28 Mar. 2025, doi:10.1038/s41598-025-95125-4.
56. Violi, Francesco et al. "Gut-derived low-grade endotoxaemia, atherothrombosis and cardiovascular disease." *Nature reviews. Cardiology* vol. 20,1 (2023): 24-37. doi:10.1038/s41569-022-00737-2.
57. Olędzki, Szymon et al. "Serum Zonulin and Lipopolysaccharide (LPS) Levels in Early Myocardial Infarction: Association with Left Ventricular Ejection Fraction." *Journal of clinical medicine* vol. 14,17 6216. 3 Sep. 2025, doi:10.3390/jcm14176216.
58. Welathanthree, Malindi et al. "Cross-talk between microbiota-gut-brain axis and blood pressure regulation." *Clinical science (London, England : 1979)* vol. 139,9 431–447. 8 May. 2025, doi:10.1042/CS20240787.
59. Степанов Ю.М., Псарьова І.В. Роль біомаркерів у діагностиці хронічних запальних захворювань кишечника ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна. Журнал "Гастроентерологія" Том 51, №1, 2017
60. Colombel, Jean-Frederic et al. "AGA Clinical Practice Update on Functional Gastrointestinal Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Expert Review." *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* vol. 17,3 (2019): 380-390.e1. doi:10.1016/j.cgh.2018.08.001.
61. Lynch WD, Hsu R. Ulcerative Colitis. [Updated 2022 Jun 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; (2023) Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459282/>
62. Peppercorn, M. A., MD, Kane S. V., MD. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. Literature review current through: May 2023. <https://medilib.ir/uptodate/show/4067>
63. Gros, Beatriz, and Gilaad G Kaplan. "Ulcerative Colitis in Adults: A Review." *JAMA* vol. 330,10 (2023): 951-965. doi:10.1001/jama.2023.15389.

64. Tamargo, Juan et al. "Sex and gender differences in the treatment of arterial hypertension." *Expert review of clinical pharmacology* vol. 16,4 (2023): 329-347. doi:10.1080/17512433.2023.2189585.
65. Al Ghorani, Hussam et al. "Arterial hypertension - Clinical trials update 2021." *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* vol. 32,1 (2022): 21-31. doi:10.1016/j.numecd.2021.09.007.
66. Ishida, Natsuki et al. "Effect of disease duration on fecal biomarkers in ulcerative colitis: a prospective cohort study." *BMC gastroenterology* vol. 22,1 420. 15 Sep. 2022, doi:10.1186/s12876-022-02502-8.
67. Ishida, Natsuki et al. "C-reactive protein is superior to fecal biomarkers for evaluating colon-wide active inflammation in ulcerative colitis." *Scientific reports* vol. 11,1 12431. 14 Jun. 2021, doi:10.1038/s41598-021-90558-z.
68. Tse, Chung Sang et al. "Correlations Between Gastrointestinal Symptoms and Endoscopic-Histologic Disease Activity in Adults with Ulcerative Colitis." *Digestive diseases and sciences* vol. 68,8 (2023): 3254-3258. doi:10.1007/s10620-023-07986-2.
69. Vespa, Edoardo et al. "Histological Scores in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: The State of the Art." *Journal of clinical medicine* vol. 11,4 939. 11 Feb. 2022, doi:10.3390/jcm11040939.
70. Liu, M et al. *Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese journal of pathology* vol. 53,7 (2024): 709-715. doi:10.3760/cma.j.cn112151-20231111-00352.
71. Novak, Gregor et al. "Evaluation of optimal biopsy location for assessment of histological activity, transcriptomic and immunohistochemical analyses in patients with active Crohn's disease." *Alimentary pharmacology & therapeutics* vol. 49,11 (2019): 1401-1409. doi:10.1111/apt.15250.
72. Pouw, Roos E et al. "Endoscopic tissue sampling - Part 2: Lower gastrointestinal tract. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline." *Endoscopy* vol. 53,12 (2021): 1261-1273. doi:10.1055/a-1671-6336.

73. Arkteg, Christian Børde et al. "Real-life evaluation of histologic scores for Ulcerative Colitis in remission." *PloS one* vol. 16,3 e0248224. 8 Mar. 2021, doi:10.1371/journal.pone.0248224.
74. Sandborn, William J et al. "Modified Mayo score versus Mayo score for evaluation of treatment efficacy in patients with ulcerative colitis: data from the tofacitinib OCTAVE program." *Therapeutic advances in gastroenterology* vol. 15 17562848221136331. 5 Dec. 2022, doi:10.1177/17562848221136331.
75. DeRoche, Tom C et al. "Histological evaluation in ulcerative colitis." *Gastroenterology report* vol. 2,3 (2014): 178-92. doi:10.1093/gastro/gou031.
76. Odze, Robert D., and John R. Goldblum, editors. *Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. Third edition., Saunders/Elsevier, 2015..
77. Vespa, Edoardo et al. "Histological Scores in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: The State of the Art." *Journal of clinical medicine* vol. 11,4 939. 11 Feb. 2022, doi:10.3390/jcm11040939.
78. Moon, Jung Min et al. "Usefulness of Examining Various Patient-Reported Outcomes in Predicting Endoscopic Mucosal Healing in Ulcerative Colitis." *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology* vol. 33,8 (2022): 682-688. doi:10.5152/tjg.2022.21375.
79. Sakurai, Toshiyuki, and Masayuki Saruta. "Positioning and Usefulness of Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease." *Digestion* vol. 104,1 (2023): 30-41. doi:10.1159/000527846.
80. Turner, Dan et al. "STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD." *Gastroenterology* vol. 160,5 (2021): 1570-1583. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.031.

81. Singh, Siddharth et al. "AGA Clinical Practice Guideline on the Role of Biomarkers for the Management of Ulcerative Colitis." *Gastroenterology* vol. 164,3 (2023): 344-372. doi:10.1053/j.gastro.2022.12.007.
82. Diez-Martin, Eguzkiñe et al. "Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Analysis of Molecular Bases, Predictive Biomarkers, Diagnostic Methods, and Therapeutic Options." *International journal of molecular sciences* vol. 25,13 7062. 27 Jun. 2024, doi:10.3390/ijms25137062.
83. D'Amico, Ferdinando et al. "International consensus on methodological issues in standardization of fecal calprotectin measurement in inflammatory bowel diseases." *United European gastroenterology journal* vol. 9,4 (2021): 451-460. doi:10.1002/ueg2.12069.
84. Zhang, Yingqi et al. "Lactoferrin and Its Detection Methods: A Review." *Nutrients* vol. 13,8 2492. 22 Jul. 2021, doi:10.3390/nu13082492.
85. Wang, Yan et al. "Diagnostic accuracy of fecal lactoferrin for inflammatory bowel disease: a meta-analysis." *International journal of clinical and experimental pathology* vol. 8,10 12319-32. 1 Oct. 2015.
86. Dumitru, Andrei et al. "Intestinal permeability assessed by serum zonulin in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis." *Medicine* vol. 104,16 (2025): e42197. doi:10.1097/MD.00000000000042197.
87. Martel, Jan et al. "Gut barrier disruption and chronic disease." *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* vol. 33,4 (2022): 247-265. doi:10.1016/j.tem.2022.01.002.
88. Ozaki, Ryo et al. "Histological Risk Factors to Predict Clinical Relapse in Ulcerative Colitis With Endoscopically Normal Mucosa." *Journal of Crohn's & colitis* vol. 12,11 (2018): 1288-1294. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy092.
89. Schutte, Aletta E et al. "Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques." *Nature reviews. Cardiology* vol. 19,10 (2022): 643-654. doi:10.1038/s41569-022-00690-0.
90. Chavannes, Mallory et al. "AGA Clinical Practice Update on the Role of Intestinal Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease: Commentary. "Clinical

- Gastroenterology and Hepatology, Volume 22, Issue 9 (2024): 1790 -1795.
doi.org/10.1016/j.cgh.2024.04.039 .
- 91.Strobel, Deike et al. “Diagnostics in inflammatory bowel disease: ultrasound.” World journal of gastroenterology vol. 17,27 (2011): 3192-7.
doi:10.3748/wjg.v17.i27.3192.
 - 92.Adam Saleh, Bincy P Abraham, Utility of Intestinal Ultrasound in Clinical Decision-Making for Inflammatory Bowel Disease, Crohn's & Colitis 360, Volume 5, Issue 3, July 2023, otad027, <https://doi.org/10.1093/crocol/otad027>.
 - 93.Dong, Jianning et al. “Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies.” European radiology vol. 24,1 (2014): 26-33. doi:10.1007/s00330-013-2973-0.
 - 94.Horsthuis, Karin et al. “Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies.” Radiology vol. 247,1 (2008): 64-79. doi:10.1148/radiol.2471070611.
 - 95.de Voogd, Floris et al. “Intestinal Ultrasound Is Accurate to Determine Endoscopic Response and Remission in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Longitudinal Prospective Cohort Study.” Gastroenterology vol. 163,6 (2022): 1569-1581.
doi:10.1053/j.gastro.2022.08.038.
 - 96.Наказ МОЗ України від 06 жовтня 2023 року № 1742 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Запальні захворювання кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт)»». https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2023/10/ukpmd_1742_06102023.pdf
 - 97.Клінічна настанова, заснована на доказах «Запальні захворювання кишечника» від 06 жовтня 2023 року. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/10/2023_kn_zzk.pdf
 98. Наказ МОЗ України від 12 вересня 2024 року № 1581 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої

медичної допомоги «Гіпертонічна хвороба (артеріальна гіпертензія)».
https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/2024/09/ykpmid_1581_12092024_dod.pdf

99. Клінічна настанова, заснована на доказах «Артеріальна гіпертензія» від 12 вересня 2024 року. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/kn_2024_ag.pdf
100. Sorrentino, Dario, and James M Gray. "Timely Monitoring of Inflammation by Fecal Lactoferrin Rapidly Predicts Therapeutic Response in Inflammatory Bowel Disease." *Inflammatory bowel diseases* vol. 27,8 (2021): 1237-1247. doi:10.1093/ibd/izaa348.
101. Sorrentino, Dario et al. "Fecal Lactoferrin Predicts Primary Nonresponse to Biologic Agents in Inflammatory Bowel Disease." *Digestive diseases (Basel, Switzerland)* vol. 39,6 (2021): 626-633. doi:10.1159/000515432.
102. Nylund, Kim et al. "EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound." "EFSUMB-Empfehlungen und Leitlinien des Gastrointestinalen Ultraschalls - Teil 1: Untersuchungstechniken und Normalbefund (Langversion)." *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)* vol. 38,3 (2017): e1-e15. doi:10.1055/s-0042-115853.
103. Dolinger, Michael T, and Maia Kayal. "Intestinal ultrasound as a non-invasive tool to monitor inflammatory bowel disease activity and guide clinical decision making." *World journal of gastroenterology* vol. 29,15 (2023): 2272-2282. doi:10.3748/wjg.v29.i15.2272.
104. de Voogd, Floris et al. "Intestinal Ultrasound Is Accurate to Determine Endoscopic Response and Remission in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Longitudinal Prospective Cohort Study." *Gastroenterology* vol. 163,6 (2022): 1569-1581. doi:10.1053/j.gastro.2022.08.038.
105. Kucharzik, Torsten et al. "ECCO-ESGAR-ESP-IBUS Guideline on Diagnostics and Monitoring of Patients with Inflammatory Bowel Disease: Part

- 1.” Journal of Crohn's & colitis vol. 19,7 (2025): jjaf106. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaf106
106. Kaplan, Gilaad G, and Joseph W Windsor. “The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease.” *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* vol. 18,1 (2021): 56-66. doi:10.1038/s41575-020-00360-x
107. Wangchuk, Phurpa et al. “Ulcerative colitis: clinical biomarkers, therapeutic targets, and emerging treatments.” *Trends in pharmacological sciences* vol. 45,10 (2024): 892-903. doi:10.1016/j.tips.2024.08.003
108. Burisch, Johan. “Is hypertension an extra-intestinal manifestation of inflammatory bowel disease?.” *United European gastroenterology journal* vol. 11,1 (2023): 7-8. doi:10.1002/ueg2.12359
109. Conrad, Nathalie et al. “Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK.” *Lancet (London, England)* vol. 400,10354 (2022): 733-743. doi:10.1016/S0140-6736(22)01349-6
110. Jois, Asha et al. “Arterial structure and function in children with inflammatory bowel disease.” *JGH open : an open access journal of gastroenterology and hepatology* vol. 8,6 e13100. 3 Jun. 2024, doi:10.1002/jgh3.13100
111. Kucharzik, Torsten et al. “The use of ultrasound in inflammatory bowel disease.” *Annals of gastroenterology* vol. 30,2 (2017): 135-144. doi:10.20524/aog.2016.0105
112. Clough, Jennie et al. “Biomarkers in inflammatory bowel disease: a practical guide.” *Therapeutic advances in gastroenterology* vol. 17 17562848241251600. 9 May. 2024, doi:10.1177/17562848241251600
113. Schoepfer, Alain M et al. “Fecal calprotectin more accurately reflects endoscopic activity of ulcerative colitis than the Lichtiger Index, C-reactive protein, platelets, hemoglobin, and blood leukocytes.” *Inflammatory bowel diseases* vol. 19,2 (2013): 332-41. doi:10.1097/MIB.0b013e3182810066

114. Heida, Anke et al. "Clinical Utility of Fecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Practical Guide." *Inflammatory bowel diseases* vol. 23,6 (2017): 894-902. doi:10.1097/MIB.0000000000001082
115. Ilvemark, Johan F K F et al. "Defining Transabdominal Intestinal Ultrasound Treatment Response and Remission in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Expert Consensus Statement." *Journal of Crohn's & colitis* vol. 16,4 (2022): 554-580. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab173

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Список статей:

1. Dorofeyev A.E., Khairnasova A.V. The role of ultrasound diagnostics in assessing the thickness of the colon wall in patients with ulcerative colitis and concomitant arterial hypertension. Clinical and Preventive Medicine (Scopus). 2023. (7). P. 44-49. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.7.2023.06> (Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).
2. Дорофєєв А.Е., Швець Н.І., Хайрнасова А.В. Роль біомаркерів запалення в пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом та супутньою артеріальною гіпертензією, можливості лікування. Сучасна гастроентерологія (Scopus). 2024. №2(136). С. 84-89. <https://doi.org/10.30978/MG-2024-2-84> (Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).
3. Швець Н.І., Хайрнасова А.В., Хайрнасов Р.Н., Ткачишин В.С., Ткачишина Н.Ю. Клінічні прояви у пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом та супутньою артеріальною гіпертензією. Український медичний часопис. 2024. №5/163. С. 129-132. <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.163.256630> (Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).
4. Khairnasova A.V. Ulcerative colitis and concomitant arterial hypertension (literature review). Ukrainian Scientific Medical Youth Journal. 2024. Vol. 149 №3. P. 137-145. [https://doi.org/10.32345/USMYJ.3\(149\).2024.137-145](https://doi.org/10.32345/USMYJ.3(149).2024.137-145)
5. Хайрнасова А.В. Морфологічні зміни слизової оболонки товстої кишки та значення біомаркерів запалення у пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом та артеріальною гіпертензією. Диплом II ступеня конкурсу наукових робіт молодих вчених (IX з'їзд «Українська

- гастроентерологічна асоціація», 25-27 вересня 2024 року, Буковель, Івано-Франківська область). Сучасна гастроентерологія (Scopus). 2025. №2(140). С. 43-52. <https://doi.org/10.30978/MG-2025-2-43>
6. Дорофєєв А.Е., Хайрнасова А.В., Хайрнасов Р.Н. Кореляційний аналіз даних ультразвукової діагностики та колоноскопії при неспецифічному виразковому коліті. Український медичний часопис. 2024, №8/166. С. 121-124. [doi: 10.32471/umj.1680-3051.166.260235](https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.166.260235) (Особистий внесок – брала участь в обробці, узагальненні результатів та підготовці статті).
 7. Khairnasova A.V., Khairnasov R.N., Tkachyshyna N.Yu., Tkachyshyn V.S. The role of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in the assessment of arterial hypertension in patients with ulcerative colitis. Norwegian Journal of development of the International Science. 2025. № 154. P. 87-90. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15220767>

Тези та збірники наукових конференцій

8. Хайрнасова А.В. Вплив підвищеного артеріального тиску на перебіг неспецифічного виразкового коліту. Тези за матеріалами XVI Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини». Запоріжжя. 24 - 25 листопада 2022 року. С. 202-203.
9. Хайрнасова А.В. Системне запалення при неспецифічному виразковому коліті як предиктор розвитку артеріальної гіпертензії. Тези за матеріалами VI International Science Conference «Modern ways of solving the problems of science in the world». Варшава, Польща. 13-15 лютого 2023 року. С. 209-211.
10. Khairnasova A.V. Prevention of arterial hypertension in patients with ulcerative colitis. Тези за матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини». Київ. 13 березня 2024 року. С. 21-22.

- 11.Хайрнасова А.В. Визначення рівня зонуліну в сироватці крові у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Тези за матеріалами науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Перспективи та інновації у науці молодих вчених в умовах воєнного часу». Харків. 23-24 травня 2024 року. С. 46-47.
- 12.Хайрнасова А.В., Хайрнасов Р.Н. Порухення кишкового епітеліального бар'єру при неспецифічному виразковому коліті. Тези за матеріалами XXIV International Science Conference «Modern technologies among us in the environment». Рим, Італія. 17-19 червня 2024 року. С. 244-246. (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, збір матеріалу, підготовка до друку).
- 13.Хайрнасова А.В., Хайрнасов Р.Н. Неспецифічний виразковий коліт і артеріальна гіпертензія: виклики сьогодення, подальші перспективи. Тези за матеріалами IV науково-практичної інтернет-конференції «Розвиток природничих наук як основа новітніх досягнень у медицині». Чернівці 19 червня 2024 року. С. 207-209. (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, збір матеріалу, підготовка до друку).
- 14.Хайрнасова А.В., Хайрнасов Р.Н. Особливості харчування при виразковому коліті. Тези за матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини». Київ. 19 березня 2025 року. С. 262-263. (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, збір матеріалу, підготовка до друку).
- 15.Khairnasova A.V., Khairnasov R.N. The value of fecal lactoferrin in patients with ulcerative colitis and concomitant arterial hypertension. Тези за матеріалами XII International Science Conference «Modern problems of ensuring the quality of life in the world: present and future». Ліон, Франція. 24- 26 березня 2025 року. С. 82-85. (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, збір матеріалу, підготовка до друку).

- 16.Хайрнасова А.В., Хайрнасов Р.Н. Фекальний кальпротектин та С-реактивний білок для контролю ефективності лікування пацієнтів із виразковим колітом. Тези за матеріалами науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Харків. Інновації у медицині: сучасні виклики та розвиток науки молодими вченими в умовах військового часу». Харків.15-16 травня 2025 року. С. 54. (Особистий внесок здобувача: аналіз літературних джерел, збір матеріалу, підготовка до друку).

Продовж. дод. А

Апробація результатів дисертації

1. Науково-практичний семінар з міжнародною участю «Дні гастроентерології в Чернігові», online, offline м. Київ, 16-17 лютого 2023 року. «Особливості ультразвукової діагностики захворювань кишечника: клінічні випадки». А.В. Хайрнасова.
2. Науково-практична конференція «Всесвітній день запальних захворювань кишечника», м. Київ, 18-19 травня 2023 року. «Артеріальна гіпертензія у хворих на НВК та СПК». Р.Н. Хайрнасов, А.В. Хайрнасова.
3. VII Національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника», м. Київ 16-17 листопада 2023 року. «Неспецифічний виразковий коліт і артеріальна гіпертензія: точки перетину». А.В. Хайрнасова.
4. Медичний форум з міжнародною участю «Дні гастроентерології в Чернігові», online, offline м. Київ, 15-16 лютого 2024 року. «Коморбідність неспецифічного виразкового коліту та артеріальної гіпертензії». А.В. Хайрнасова.
5. IX Національна науково-практична конференція з міжнародною участю «Запальні та функціональні захворювання кишечника», м. Київ 13-15 листопада 2024 року. «Ультразвукова діагностика при виразковому коліті та артеріальній гіпертензії». А.В. Хайрнасова.
6. Науково-практична конференція «Young science 6.0» м. Київ, 15 травня 2025 року. «Патогенетичний зв'язок виразкового коліту та артеріальної гіпертензії: роль біомаркерів запалення». А.В. Хайрнасова.
7. Конгрес «XVI Український гастроентерологічний тиждень: Новітні досягнення сучасної гастроентерології та гепатології» м. Львів, 24-26 вересня 2025 року. «Роль неінвазивних методів в діагностиці та моніторингу хворих з виразковим колітом». А.В. Хайрнасова.

Конкурс наукових робіт молодих вчених:

1. Хайрнасова А.В. Морфологічні зміни слизової оболонки товстої кишки та значення біомаркерів запалення у пацієнтів із неспецифічним виразковим колітом та артеріальною гіпертензією. Диплом II ступеня конкурсу наукових робіт молодих вчених (IX з'їзд «Українська гастроентерологічна асоціація», 25-27 вересня 2024 року, Буковель, Івано-Франківська область). Сучасна гастроентерологія (Scopus). 2025. №2(140). С. 43 – 52. <https://doi.org/10.30978/MG-2025-2-43>