

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ ПРОБІОТИКА ТА РЕБАМІПІДУ НА ДИНАМІКУ БІОЛОГІЧНИХ МАРКЕРІВ УРАЖЕННЯ КИШЕЧНИКА ТА ДИСБІОТИЧНІ ЗМІНИ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ПІСЛЯ COVID-19

©Є. С. Сірчак, А. В. Стегура

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

РЕЗЮМЕ. Визначення ефективних біомаркерів для дослідження ураження кишечника у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) при COVID-19 та розробка методів їх корекції є надзвичайно актуальним питанням сьогодення.

Мета дослідження – визначити ефективність впливу комплексної терапії на динаміку біологічних маркерів ураження кишечника (зонулін, кальпротектин (ФКП), α_1 -антитрипсин (α_1 -АТ)) і вираження дисбіозу товстої кишки у хворих на НАЖХП та ураження кишечника після COVID-19.

Матеріал і методи. Обстежено 104 хворих на НАЖХП після COVID-19. Хворих поділено на 2 групи залежно від методу лікування: в I групу увійшло 50 хворих, що отримували пробіотик, до складу якого входить *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* та вітамін D₃, а II групу склали 54 пацієнтів, які, крім пробіотика, додатково отримували ребаміпід. Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні дослідження.

Результати. Основною скаргою у хворих на НАЖХП після COVID-19, що вказувало на ураження кишечника, були запори, діагностовані у 52,0–50,0 % обстежених до лікування. Проведене лікування сприяло зменшенню запорів у хворих II групи на 40,0 % ($p < 0,001$), тоді як у хворих I групи – на 31,0 % ($p < 0,01$). Проведена комплексна терапія сприяла більш вираженому достовірному зменшенню рівнів ФКП, зонуліну та α_1 -АТ як у сироватці крові, так і в калі, у обстежених хворих. Рівень зонуліну в сироватці крові та калі у хворих II групи зменшився в 4,3–4,0 рази ($p < 0,001$), тоді як у хворих I групи відповідна динаміка становила 2,5–2,1 раза відповідно ($p < 0,01$). Проведена терапія із використанням пробіотика та ребаміпід є ефективним засобом для корекції дисбіотичних змін у хворих на НАЖХП та ураження кишечника після COVID-19, що проявлялось нормалізацією біфідо- та лактобактерій, зменшенням умовно-патогенної та патогенної мікрофлори (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Proteus*, *Candida*).

Висновки. У хворих на НАЖХП після COVID-19 ураження кишечника проявляється запорами, метеоризмом та періодичними болями за ходом товстої кишки. У хворих на НАЖХП після COVID-19 на ураження та порушення бар'єрної функції кишечника вказує збільшення рівнів ФКП, зонуліну та α_1 -АТ у сироватці крові та калі. Комбінована терапія із використанням пробіотика, до складу якого входить *Bifidobacterium bifidum* та *Bifidobacterium lactis*, вітамін D₃ у поєднанні з ребаміпідом, є ефективним методом для корекції рівнів біомаркерів запалення та кишкового бар'єру (ФКП, зонуліну та α_1 -АТ) у хворих на НАЖХП після COVID-19.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: неалкогольна жирова хвороба печінки; ураження кишечника, COVID-19; зонулін; кальпротектин; α_1 -антитрипсин; дисбіоз.

Вступ. Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) стрімко зростає за останні 30 років, особливо в західних країнах. Це пов'язано зі способом життя, з гіперкалорійним харчуванням та ожирінням, що призводять до супутнього збільшення метаболічного синдрому. За різними статистичними даними, приблизно 30,0 % людей у західних країнах мають НАЖХП, а приблизно 5,0 % – неалкогольний стеатогепатит [1–3].

Порушення функції печінки відносно часто трапляються у пацієнтів з коронавірусною хворобою 2019 (COVID-19). Його клінічні прояви можуть коливатися від безсимптомного підвищення рівня печінкових ферментів до декомпенсації її функцій. Ураження печінки у пацієнтів із COVID-19 – це комплексний ефект, опосередкований багатьма факторами, включаючи пошкодження печінки, безпосередньо спричинене SARS-CoV-2, ушкодження печінки, спричинене ліками, гіпоксія, реперфузійна дисфункція, імунний стрес і дія запаль-

них факторів. Пацієнти з хронічними захворюваннями печінки, особливо хворі з алкогольною хворобою печінки, НАЖХП, цирозом печінки та гепатоцелюлярною карциномою, мають підвищений ризик тяжкого перебігу захворювання і смерті після інфікування SARS-CoV-2, а COVID-19 посилює ураження печінки у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки [4].

SARS-CoV-2 в основному атакує дихальну систему, оскільки вона є основною точкою входу збудника в організм господаря, але вірус також може вражати кілька органів. Більшість осіб, інфікованих SARS-CoV-2, не мають симптомів або мають помірно виражені симптоми, але у деяких осіб при інфікуванні SARS-CoV-2, може розвинутих поліорганна дисфункція. Тяжкість COVID-19 зазвичай збільшується при поєднанні декількох супутніх захворювань, таких як гіпертензія, діабет, ожиріння та/або похилий вік. Крім того, SARS-CoV-2 може викликати шлунково-кишкові симптоми, такі як блю-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

вання, діарея або біль у животі на ранніх стадіях захворювання. Кишкова дисфункція викликає зміни кишкових мікробів і збільшення запальних цитокінів. Діагностика шлунково-кишкових симптомів, які передують респіраторним проблемам під час COVID-19, може бути необхідною умовою для раннього виявлення захворювання та ефективного лікування [5].

Отже, визначення ефективних біомаркерів для дослідження ураження кишечника у хворих на НАЖХП при COVID-19 та розробка методів їх корекції є надзвичайно актуальним питанням сьогодення.

Мета дослідження – визначити ефективність впливу комплексної терапії на динаміку біологічних маркерів ураження кишечника (зонулін, кальпротектин, α_1 -антитрипсин) і вираження дисбіозу товстої кишки у хворих на НАЖХП та ураження кишечника після COVID-19.

Матеріал і методи дослідження. Обстеження та лікування хворих проведено на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет». У наукове дослідження включено 104 хворих на амбулаторному етапі спостереження після COVID-19 з НАЖХП та ураження кишечника, що в середньому виникало через $6,2 \pm 1,4$ місяці після COVID-19. Із даних анамнезу встановлено, що всі обстежені хворі мали підтверджений діагноз інфікування вірусом SARS-CoV-2 (позитивна полімеразно-ланцюгова реакція до РНК SARS-CoV-2 – ген RdRP SARS-CoV-2, ген E SARS-CoV-2). Хворі мали переважно легкий або середнього ступеня тяжкості перебіг COVID-19.

Серед обстежених пацієнтів чоловіків було 64 (61,5 %), жінок – 40 (38,5 %). Середній вік складав ($54,3 \pm 6,1$) років. У контрольну групу ввійшли 20 практично здорових осіб (чоловіків було 12 (60,0%), жінок – 8 (40,0%). Середній вік складав ($51,4 \pm 4,6$) років.

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

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

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

Діагноз НАЖХП встановлено згідно з критеріями уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічними рекомендаціями EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування НАЖХП. Ступінь ураження печінки визначали із використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score, Fibrosis 4 calculator (FIB-4), фібротесту, а також результатів еластометрії печінки.

До та після проведеного лікування у сироватці крові та калі методом імуноферментного аналізу (ІФА) проводили визначення рівня α_1 -антитрипсину (α_1 -АТ) із подальшим розрахунком його кліренсу з використанням тест-системи фірми «Immudiagnostic AG» (Німеччина). Також методом ІФА досліджували рівень фекального кальпротектину (ФКП) та зонуліну (ЗЛ) з використанням тест-системи фірми «Elabscience» (США).

Хворим до та після лікування проведено посів калу для оцінки кількісного і якісного складу мікрофлори товстої кишки, при якому визначено кількісний облік мікроорганізмів, які виростили на поживному середовищі агар, Сабуро, Ендо та 5 % кров'яному агарі з перерахунком на 1 г фекалій, а також на чашці з 5 % кров'яним агаром відмічали наявність гемолітичних форм як кишкової, так і кокової мікрофлори, відсоток їх від загальної кількості колоній, що виростили, та співвідношення кишкової та кокової мікрофлори. Наявність біфідобактерій визначали за характером росту на середовищі Блаурокка та мікроскопії мазків, пофарбованих за Грамом. Кількість біфідобактерій та лактобацил в одному грамі фекалій визначали за граничним розведенням, при якому спостерігався їх ріст. Ступінь дисбіозу кишечника оцінювали за класифікацією Куваєвої І. Б., Ладодо К. С. (1991 р.).

Хворі отримували базисне лікування (БЛ), що спрямоване на корекцію функціонального стану печінки (призначення урсодезоксихолевої кислоти із розрахунку 20 мг/кг ваги тіла протягом 1 місяця – препарат «Урсіс» фірми Київський вітамінний завод, Україна), при потребі – показників вуглеводного обміну. Також хворим призначали

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення
міотропний спазмолітик мебеверин (фірми Київський вітамінний завод, Україна, «Аспазмін») по 200 мг 2 рази на добу до їжі протягом 1 місяця.

Хворих було поділено на дві групи залежно від методу корекції змін з боку кишечника. В I групу (n=50) ввійшли хворі на НАЖХП та ураження кишечника після COVID-19, які на фоні БЛ додатково отримували комплексний пробіотик Зафакол 3D (фірми Ворвартс Фарма, Україна, що містить масляну кислота 250 мг, інулін 100 мг, *Bifidobacterium bifidum* 800 млн колонієутворюючих одиниць (КУО), *Bifidobacterium lactis* 220 млн. КУО та вітамін D₃ 600 МО) по 1 таблетці 2 рази на добу після вживання їжі протягом 1 місяця. II групу склали 54 хворих з НАЖХП та ураження кишечника після COVID-19, які окрім комплексного пробіотика Зафакол 3D додатково отримували ребаміпід (Елкоцин, фірми Артеріум, Україна) по

100 мг 3 рази на добу до вживання їжі протягом 1 місяця.

Аналіз і обробку результатів обстеження хворих здійснювали за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 10.0 (фірми StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати й обговорення. Основною скаргою, з приводу якої хворі на НАЖХП після COVID-19 звернулись за медичною допомогою, було порушення акту дефекації, а саме запори, які діагностовано у 64,0–66,7 % обстежених до лікування. Пацієнти також часто скаржились на здуття живота, періодичний біль за ходом товстої кишки. Встановлено, що ці скарги почали турбували пацієнтів в середньому через (5,8±0,6) місяців після перенесеного COVID-19. Результати наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Динаміка клінічних проявів ураження кишечника в обстежених хворих на фоні проведеного лікування

Показник	Обстежені пацієнти, %			
	I група (n=50)		II група (n=54)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Запор	52,0	22,0**	50,0	10,0***,+
Діарея	26,0	12,0*	27,8	1,9***
Запор, що змінюється діареєю	22,0	14,0*	22,2	5,5**,+
Метеоризм	80,0	46,0**	83,3	20,4***,++
Біль за ходом товстої кишки	56,0	28,0**	59,3	11,1***,++

Примітка. Різниця між показниками у хворих по групах до та після лікування достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; різниця між показниками у хворих I та II групи після лікування достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01.

Проведене лікування сприяло зменшенню запорів у обстежених пацієнтів обох груп. При цьому в хворих II групи запори зменшились на 40,0 % (p<0,001), тоді як у хворих I групи – на 30,0 % (p<0,01). Діарея на фоні проведеного лікування у пацієнтів II групи зменшилась на 25,9 % (p<0,001) і на 14,0 % при повторному обстеженні у хворих I групи (p<0,05). Метеоризм після ліку-

вання у хворих I групи зменшився на 34,0 % (p<0,01), тоді як серед обстежених II групи – на 62,9 % (p<0,01).

Показники біомаркерів (ФКП, зонулін, α₁-АТ), що вказують на запалення та порушення бар'єрної функції кишечника у хворих на НАЖХП після COVID-19, до проведеного лікування були підвищені у всіх обстежених нами пацієнтів (табл. 2).

Таблиця 2. Динаміка показників біологічних маркерів ураження кишечника в обстежених на фоні проведеного лікування

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені пацієнти			
		I група (n=50)		II група (n=54)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Рівень зонуліну					
У сироватці крові, нг/мл	14,2±1,4	121,8±2,1 ***	48,9±1,4 ^^	117,9±1,1 ***	27,5±1,3 ^^,+
У калі, нг/мл	16,8±1,1	147,9±1,8 ***	69,6±2,0 ^^	151,3±2,2 ***	38,3±1,7 ^^,++
Рівень α ₁ -антитрипсину					
У сироватці крові, мг/дл	121,7±2,2	384,3±2,4 **	224,5±3,1 ^	392,8±2,0 **	177,0±2,4 ^^,++
У калі, мг/дл	14,25±0,23	38,9±0,5*	26,8±0,5^	40,7±0,6*	19,5±0,9^^,+
Кліренс α ₁ -АТ, мл/добу	17,33±0,45	83,2±0,8 **	47,2±0,8 ^^	86,1±0,8 **	31,4±0,5 ^^,+
ФКП, мкг/л	26,3±1,15	118,8±1,7 **	70,5±1,2 ^	125,1±1,5 **	52,0±1,6 ^^,+

Примітка. Між показниками контрольної групи та обстеженими хворими до лікування різниця достовірна: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001; різниця між показниками у хворих по групах до та після лікування достовірна: ^ – p<0,05; ^^ – p<0,01; ^^ – p<0,001; різниця між показниками у хворих I та II груп після лікування достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Проведена комплексна терапія із використанням пробіотичного препарату в поєднанні з реба-міпідом сприяла більш вираженому достовірному зменшенню рівнів ФКП, зонуліну та α_1 -АТ як у сироватці крові, так і в калі, порівняно з терапією з використанням лише пробіотика. При цьому рівень зонуліну у сироватці крові та калі у хворих II групи зменшилось в 4,3–4,0 рази ($p < 0,001$), тоді як у хворих I групи відповідна динаміка становила 2,5–2,1 рази відповідно ($p < 0,01$).

У хворих на НАЖХП та ураження кишечника після COVID-19 до лікування виявлена зміна кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки при бактеріологічному дослідженні фекалій. Це проявлялось зменшенням кількості біфідо- та лактобактерій, *E.coli* із нормальними ферментативними властивостями та збільшенням *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Proteus*, а також грибів роду *Candida* (табл. 3).

Таблиця 3. Динаміка показників кількісного та якісного складу мікрофлори товстої кишки у обстежених хворих на фоні проведеного лікування

Показник	Обстежені хворі			
	I група (n=50)		II група (n=54)	
Bifidobacterium:	Контрольна група 100,0 % (8,62±0,09)			
частота (%)	64,0 %**	94,0 %^^	64,8 %**	100,0 %^^
Ig КУО/г	6,14±0,07**	7,14±0,06^	6,20±0,06**	7,89±0,14^^+
Lactobacillus:	Контрольна група 100,0 % (6,85±0,12)			
частота (%)	70,0 %	88,0 %^	70,4 %*	100,0 %^^+
Ig КУО/г	5,18±0,09*	6,03±0,07^	5,20±0,09*	6,71±0,11^^+
Escherichia (з нормальними ферментативними властивостями):	Контрольна група 100,0 % (7,94±0,13)			
частота (%)	80,0 %*	90,0 %	83,3 %*	90,7 %
Ig КУО/г	6,44±0,11*	6,94±0,05	6,47±0,10*	7,49±0,07^^+
Enterococcus:	Контрольна група 100,0 % (7,67±0,08)			
частота (%)	50,0 %**	72,0 %^	51,9 %**	81,5 %^^+
Ig КУО/г	6,43±0,07*	6,88±0,09	6,37±0,10*	7,23±0,07^^+
Enterobacter:	Контрольна група 25,0 % (1,12±0,06)			
частота (%)	40,0 %*	30,0 %	44,4 %*	27,8 %^
Ig КУО/г	2,55±0,12**	2,02±0,16^	2,61±0,08**	1,47±0,14^^+
Citrobacter:	Контрольна група 30,0 % (1,43±0,05)			
частота (%)	56,0 %*	40,0 %^	53,7 %*	33,3 %^
Ig КУО/г	2,77±0,14**	2,15±0,10^	2,59±0,12**	1,99±0,09^
Staphylococcus:	Контрольна група 30,0 % (3,22±0,12)			
частота (%)	66,0 %**	40,0 %^	66,7 %**	31,5 %^^
Ig КУО/г	4,39±0,16*	3,96±0,09^	4,29±0,15*	3,44±0,12^^+
Klebsiella:	Контрольна група 20,0 % (1,23±0,08)			
частота (%)	46,0 %**	30,0 %^	48,2 %**	22,2 %^^
Ig КУО/г	3,44±0,11**	2,56±0,14^	3,50±0,13**	1,77±0,14^^+
Clostridium:	Контрольна група 15,0 % (4,38±0,21)			
частота (%)	36,0 %**	20,0 %^	38,9 %**	13,0 %^^+
Ig КУО/г	5,36±0,10*	4,97±0,06^	5,38±0,16*	4,52±0,10^^+
Proteus:	Контрольна група 10,0 % (0,53±0,06)			
частота (%)	30,0 %**	20,0 %^	33,3 %**	14,8 %^^
Ig КУО/г	2,14±0,12**	1,28±0,07^	2,26±0,10**	0,78±0,06^^++
Candida:	Контрольна група 5,0 % (2,94±0,12)			
частота (%)	14,0 %**	4,0 %^^	16,7 %**	1,9 %^^+
Ig КУО/г	4,48±0,09**	3,86±0,07^	4,52±0,08**	3,11±0,10^^+

Примітка. Між показниками контрольної групи та обстеженими хворими до лікування різниця достовірна: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; різниця між показниками у хворих по групах до та після лікування достовірна: ^ – $p < 0,05$; ^^ – $p < 0,01$; ^^+ – $p < 0,001$; різниця між показниками у хворих I та II груп після лікування достовірна: + – $p < 0,05$; ++ – $p < 0,01$.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Проведена терапія із використанням пробіотика, до складу якого входять *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* та вітамін D₃ є ефективним засобом для корекції дисбіотичних змін у хворих на НАЖХП та ураження кишечника після COVID-19. Додаткове призначення хворим II групи до пробіотика ребаміпіду сприяє більш вираженому позитивному ефекту при повторному мікробіологічному дослідженні фекалій. У всіх хворих II групи виявлено нормалізацію біфідо- та лактобактерій. Це супроводжувалось більш вираженим зменшенням умовно-патогенної та патогенної мікрофлори у хворих II групи – а саме – зменшення *Enterobacter* (на 16,6 % – $p < 0,05$), *Citrobacter* (на 20,4 % – $p < 0,05$), *Klebsiella* (на 26,0 % – $p < 0,01$), *Clostridium* (на 25,9 % – $p < 0,01$), *Staphylococcus* (на 35,2 % – $p < 0,001$), *Proteus* (на 18,5 % – $p < 0,01$), грибів роду *Candida* (на 14,8 % – $p < 0,01$). Отже, комбінована терапія із використанням пробіотичного комплексу в поєднанні з ребаміпідом у хворих на НАЖХП та COVID-19 є ефективним методом корекції біомаркерів запалення кишечника та порушення функцій кишкового бар'єру (зонулін, ФКП, α_1 -АТ), а також дисбіотичних змін у цих пацієнтів.

Коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому 2 (SARS-CoV-2) зв'язується переважно з рецептором ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ-2) і проникає в різні клітини хазяїна, такі як пневмоцити II типу в легенях, клітини міокарда, нейрони та глія, ендотеліальні клітини, кишкові ентероцити та інші (Lamers et al., 2020; Beyerstedt et al., 2021). Зокрема, кишкові ентероцити утворюють клітинний шар, який є частиною захисної системи слизової оболонки, та утримуються разом за допомогою щільних з'єднань. Порушення цього шару (підвищена проникність кишечника) призводить до транслокації бактеріальних компонентів з кишечника в кровотік, що сприяє подальшому посиленню системного запалення [6].

Зонулін (прегаптоглобін 2) – це білок масою ~47 кДа, який виявляється у нерозщепленому вигляді в сироватці крові людини і корелює з бактеріальною ДНК-емією. Це фізіологічний медіатор, який зворотно регулює проникність кишечника шляхом модуляції міжклітинних щільних з'єднань і вважається біомаркером порушення бар'єрної функції кишечника. Ймовірно, що спайковий білок SARS-CoV-2 індукує надекспресію зонуліну, що пов'язано з підвищенням проникності кишечника. Повідомлялося, що рівень зонуліну був вищим у пацієнтів, які померли від тяжкого перебігу COVID-19. Ці дані свідчать про те, що SARS-CoV-2 може сприяти потраплянню кишкового вмісту в кровообіг і посиленню запального стану на рівні кишечника, що може підживлювати загальне системне запалення. Таким чином, зонулін може бути непрямым марке-

ром мікробної транслокації і може бути пов'язаний з гіршими наслідками COVID-19 [7–9].

Отримані нами дані вказують на високі показники зонуліну як у сироватці крові, так і в калі у хворих з НАЖХП та ураженням кишечника при COVID-19. Попередні наші результати також вказують на підвищення рівнів ФКП та α_1 -АТ у крові та калі у даних пацієнтів, що також є свідченням ураження кишечника та порушення його бар'єрної функції при НАЖХП після COVID-19.

Лікування розладів кишечника не завжди ефективно, тому пошук нових точок застосування потенційних препаратів є перспективним. Пробіотики, які впливають на склад і функції мікробіоти кишечника, в даний час використовуються в лікуванні різних патологічних станів кишечника та інших розладів травної системи. Застосування препаратів, які зміцнюють кишковий бар'єр, видається дуже перспективним при цих захворюваннях, оскільки вони можуть зменшити мінімальне запалення в кишечнику, а це може сприяти зменшенню гіперчутливості та моторних розладів травного тракту. Одним з таких препаратів є ребаміпід. Хоча ребаміпід ефективний у лікуванні багатьох захворювань органів травлення, його ефективність у лікуванні уражень кишечника при COVID-19 у хворих на НАЖХП не досліджувалось. У рандомізованому, контрольованому, одинарному сліпому дослідженні оцінювали вплив ребаміпіду на кишкову проникність шляхом виявлення змін у кількості сироваткового зонуліну, основного маркера підвищеної кишкової проникності [10].

Результати наших досліджень також підтверджують високу ефективність комплексного застосування пробіотика та ребаміпіду на стан мікробіому кишечника, а також на покращення його бар'єрної функції у хворих з НАЖХП при COVID-19.

Висновки: 1. У хворих на НАЖХП після COVID-19 ураження кишечника проявляється запорами, метеоризмом та періодичними болями за ходом товстої кишки.

2. У хворих на НАЖХП після COVID-19 на ураження кишечника та порушення його бар'єрної функції вказує збільшення рівнів ФКП, зонуліну та α_1 -АТ у сироватці крові та калі.

3. Комбінована терапія із використанням пробіотика, до складу якого входить *Bifidobacterium bifidum* та *lactis*, вітамін D₃ у поєднанні з ребаміпідом, є ефективним методом для корекції рівнів біомаркерів запалення та кишкового бар'єру (ФКП, зонулін та α_1 -АТ) у хворих на НАЖХП після COVID-19.

Перспективи подальших досліджень. Плануємо визначення особливостей змін біологічних маркерів ураження кишечника та дисбіозу товстої кишки у хворих на НАЖХП після COVID-19 для розробки ефективних методів їх корекції.

1. Dietrich C. G. Non-alcoholic fatty liver disease and COVID-19: Harmless companions or disease intensifier? / C. G. Dietrich, A. Geier, U. Merle // *World J. Gastroenterol.* – 2023. – Vol. 29 (2). – P. 367–377.
2. Non-alcoholic fatty liver disease is a risk factor for occurrence of hepatocellular carcinoma after sustained virologic response in chronic hepatitis C patients: A prospective four-years follow-up study / D. Ji, G.-F. Chen, X.-X. Niu [et al.] // *Elsevier. Metabolism Open.* – 2021. – Vol. 10. – P. 10090.
3. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis / A. Mantovani, G. Petracca, G. Beatrice [et al.] // *Gut.* – 2022. – Vol. 71. – P. 156–162.
4. Effect of Probiotics Therapy on Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Y. Huang, X. Wang, L. Zhang [et al.] // *Comput. Math. Methods Med.* – 2022. – Article ID 7888076.
5. COVID-19-associated liver injury: Clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and treatment management / P. Lia, Y. Liua, Z. Chenga, X. Yua, Y. Li // *Biomedicine & Pharmacotherapy.* – 2022. – Vol. 154. – P. 113568.
6. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome / S. Villapol // *Translational Research.* – 2020. – Vol. 5 (226). – P. 57–69.
7. Zonulin, a marker of gut permeability, is associated with mortality in a cohort of hospitalised peruvian COVID-19 patients / L.A. Palomino-Kobayashi, B. Ymaña, J. Ruiz, [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2022. – Vol. 12. – 1000291.
8. Neurological Symptoms of COVID-19: The Zonulin Hypothesis / S. Llorens, E. Nava, M. Muñoz-López [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – 665300.
9. Plasma Markers of Disrupted Gut Permeability in Severe COVID-19 Patients / L. B. Giron, H. Dweep, X. Yin [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – 686240.
10. Kovaleva A. Effect of Rebamipide on the Intestinal Barrier, Gut Microbiota Structure and Function, and Symptom Severity Associated with Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia Overlap: A Randomized Controlled Trial / A. Kovaleva, E. Poluektova, R. Maslennikov // *J. Clin. Med.* – 2023. – Vol. 12 (18). – P. 6064.

REFERENCES

1. Dietrich, C.G., Geier, A., & Merle, U. (2023). Non-alcoholic fatty liver disease and COVID-19: Harmless companions or disease intensifier? *World J. Gastroenterol.*, 29(2), 367-377. DOI: 10.3748/wjg.v29.i2.367. PMID: 36687116; PMCID: PMC9846932.
2. Ji, D., Chen, G.-F., Niu, X.-X., Zhang, M., Wang, C., Sha, Q., ... & Lau, G. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease is a risk factor for occurrence of hepatocellular carcinoma after sustained virologic response in chronic hepatitis C patients: A prospective four-years follow-up study. *Elsevier. Metabolism Open*, 10, 10090. DOI: 10.1016/j.metop.2021.100090. PMID: 33889834; PMCID: PMC8050772.
3. Mantovani, A., Petracca, G., Beatrice, G., Csermely, A., Lonardo, A., Schattenberg, J.M., ... & Targher, G. (2022). Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis. *Gut*, 71, 156-162. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323082. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33303564.
4. Huang, Y., Wang, X., Zhang, L., Zheng, K., Xiong, J., Li, J., ... & Mao, J. (2022). Effect of Probiotics Therapy on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Comput. Math. Methods Med.* Article ID 7888076, 15 pages. DOI: 10.1155/2022/7888076. PMID: 35677177; PMCID: PMC9170412.
5. Lia, P., Liua, Y., Chenga, Z., Yua, X., & Li, Y. (2022). COVID-19-associated liver injury: Clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and treatment management. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 154, 113568. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113568.
6. Villapol, S. (2020). Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Translational Research*, 5(226), 57-69. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.08.004.
7. Palomino-Kobayashi, L.A., Ymaña, B., Ruiz, J., Mayanga-Herrera, A., Ugarte-Gil, M.F., & Pons, M.J. (2022) Zonulin, a marker of gut permeability, is associated with mortality in a cohort of hospitalised peruvian COVID-19 patients. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 12, 1000291. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1000291.
8. Llorens, S., Nava, E., Muñoz-López, M., Sánchez-Larsen, Á., & Segura, T. (2021). Neurological Symptoms of COVID-19: The Zonulin Hypothesis. *Front. Immunol.*, 12, 665300. DOI: 10.3389/fimmu.2021.665300. PMID: 33981312; PMCID: PMC8107207.
9. Giron, L.B., Dweep, H., Yin, X., Wang, H., Damra, M., Goldman, A.R., ... & Abdel-Mohsen, M. (2021). Plasma Markers of Disrupted Gut Permeability in Severe COVID-19 Patients. *Front. Immunol.*, 12, 686240. DOI: 10.3389/fimmu.2021.686240.
10. Kovaleva, A., Poluektova, E., Maslennikov, R., Karchevskaya, A., Shifrin, O., Kiryukhin, A., ... & Ivashkin, V. (2023). Effect of Rebamipide on the Intestinal Barrier, Gut Microbiota Structure and Function, and Symptom Severity Associated with Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia Overlap: A Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Med.*, 12(18), 6064. DOI: 10.3390/jcm12186064.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF COMPLEX THERAPY USING A PROBIOTIC AND REBAMIPIDE ON THE DYNAMICS OF BIOLOGICAL MARKERS OF INTESTINAL DAMAGE AND DYSBIOTIC CHANGES IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AFTER COVID-19

©Ye. S. Sirchak, A. V. Stehura

Uzhhorod National University

SUMMARY. The identification of effective biomarkers for the study of intestinal damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in COVID-19 and the development of methods for their correction is an extremely relevant issue today.

The aim – to determine the effectiveness of complex therapy on the dynamics of biological markers of intestinal damage (zonulin, calprotectin (FCP), α_1 -antitrypsin (α_1 -AT)) and the severity of colon dysbiosis in patients with NAFLD and intestinal damage after COVID-19.

Material and Methods. 104 patients with NAFLD after COVID-19 were examined. Patients were divided into 2 groups depending on the method of treatment: group I included 50 patients who received a probiotic (containing *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* and vitamin D₃), and group II included 54 patients who, in addition to the probiotic, received rebamipide. All patients underwent general clinical examinations.

Results. The main complaint in patients with NAFLD after COVID-19, indicating intestinal damage, was constipation, which was diagnosed in 52.0–50.0 % of patients before treatment. The treatment helped to reduce constipation in patients of group II by 40.0 % ($p < 0.001$), while in patients of group I – by 30.0 % ($p < 0.01$). The conducted complex therapy contributed to a more pronounced significant decrease in the level of FCP, zonulin and α_1 -AT both in the blood serum and in the faeces in the examined patients. The level of zonulin in the blood serum and faeces in patients of group II decreased by 4.3–4.0 times ($p < 0.001$), while in patients of group I the corresponding dynamics was 2.5–2.1 times, respectively ($p < 0.01$). The therapy with probiotics and rebamipide is an effective means of correcting dysbiotic changes in patients with NAFLD and intestinal damage after COVID-19, which was manifested by the normalisation of bifidus and lactobacilli, reduction of opportunistic and pathogenic microflora (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Proteus*, *Candida*).

Conclusions. In patients with NAFLD after COVID-19, intestinal damage is manifested by constipation, flatulence and occasional pain along the colon. In patients with NAFLD after COVID-19, intestinal damage and impaired barrier function are indicated by an increase in serum and faecal levels of FCP, zonulin, and α_1 -AT. Combination therapy using a probiotic containing *Bifidobacterium bifidum* and *lactis*, vitamin D₃ in combination with rebamipide is an effective method for correcting the levels of inflammatory biomarkers and intestinal barrier (FCP, zonulin and α_1 -AT) in patients with NAFLD after COVID-19.

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease; intestinal lesions, COVID-19; zonulin; calprotectin; α_1 -antitrypsin; dysbiosis.

Отримано 11.11.2023

Електронна адреса для листування: sirchakliza777@gmail.com