

**Сірчак Єлизавета Степанівна,***доктор медичних наук, професор,  
завідувачка кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
sirchakliza777@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>  
м. Ужгород, Україна***Стегура Аделіна Віталіївна,***аспірантка кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
adelina.stehura@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0001-9435-1263>  
м. Ужгород, Україна***Заячук Ілля Петрович,***кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри фізіології та патофізіології,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
illya.zayachuk@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0001-8032-8337>  
м. Ужгород, Україна*

## **Ефективність використання Зафаколу 3D на динаміку рівня кальпротектину та $\alpha 1$ -антитрипсину та показники кальцієвого обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та ураження кишечника, що перехворіли COVID-19**

**Вступ.** Перенесена COVID-19 може індукувати зміни у травній системі, особливо у пацієнтів з коморбідним фоном.

**Мета дослідження:** визначити ефективність комплексної терапії із використанням препарату Зафакол 3D на динаміку клінічних проявів та лабораторні маркери ураження кишечника у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), що перехворіли COVID-19.

**Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 44 хворих на НАЖХП та ураження кишечника після COVID-19. Хворих розподілено на дві групи: в I групу ввійшли хворі, що на фоні корекції функціонального стану печінки, при потребі – показників вуглеводного обміну, додатково приймали міотропний спазмолітик мебеверин та лактулозу по 5,0 мл 3 рази на добу протягом 1 місяця (n=20); II групу склали 24 хворих, які окрім мебеверина отримували комплексний пробіотик «Зафакол 3D» по 1 таблетці 2 рази на добу після вживання їжі протягом 1 місяця.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У хворих II групи закрепи зменшилися на 58,3%, тоді як у хворих I групи – лише на 45,0% (p<0,05) після курсу лікування. Проведена комплексна терапія переважно у пацієнтів II сприяло достовірному зменшенню рівня фекального кальпротектину (ФКП) (до 54,8±1,4 мкг/л – p<0,01), тоді як у пацієнтів I групи діагностовано лише незначні зміни в рівнях ФКП. Така ж тенденція прослідковувалась і при аналізі рівня  $\alpha 1$ -антитрипсину ( $\alpha 1$ -АТ) у сироватці крові та в калі, а також його кліренсу – особливо серед обстежених II групи. Встановлено нормалізацію рівня вітаміну D3 та іонів кальцію в сироватці крові переважно у хворих II групи (пацієнти, що приймали препарат Зафакол 3D).

**Висновки.** 1. У хворих на НАЖХП після перенесеної COVID-19 ураження кишечника часто проявляється порушенням акту дефекації у вигляді закрепів, що змінюються проносами, а також метеоризмом і болем по ходу товстої кишки. 2. Визначення рівня ФКП та рівня  $\alpha 1$ -АТ (у сироватці крові, в калі та розрахунок його кліренса) є ефективним методом для діагностики ураження кишечника у хворих з НАЖХП, що перехворіли COVID-19. 3. Використання препарату Зафакол 3D у складі комплексної терапії у хворих на НАЖХП та ураження кишечника, що є наслідком перенесеної COVID-19, є ефективним, безпечним та патогенетично обгрунтованим методом лікування. При цьому, встановлено не лише зменшення вираженості клінічної симптоматики, а й позитивна динаміка таких біомаркерів запалення, як рівень ФКП та  $\alpha 1$ -АТ. 4. Курсовий прийом Зафакол 3D у складі комплексної терапії у хворих на НАЖХП та ураження кишечника після COVID-19 сприяє нормалізації рівня вітаміну D3 та іонів кальцію у сироватці крові.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, COVID-19, ураження кишечника, фекальний кальпротектин,  $\alpha 1$ -антитрипсин, лікування.

**Sirchak Yelyzaveta Stepanivna**, Doctor of Sci (Med), Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Medical Faculty, Uzhhorod National University, sirchakliza777@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>, Uzhhorod, Ukraine

**Stehura Adelina Vitalievna**, PhD student of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Medical Faculty, Uzhhorod National University, adelina.stehura@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-9435-1263>, Uzhhorod, Ukraine

**Zayachuk Ilya Petrovich**, PhD of Sci (Med), Associate Professor, Associate Professor of Department of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty 2, Uzhhorod National University, illya.zayachuk@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-8032-8337>, Uzhhorod, Ukraine

## The effectiveness of Zafacol 3D on the dynamics of calprotectin and $\alpha$ 1-antitrypsin levels and calcium metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease and intestinal lesions who have had COVID-19

**Introduction.** COVID-19 can induce changes in the digestive system, especially in patients with comorbidities.

**The aim of the study** was to determine the effectiveness of complex therapy using Zafacol 3D on the dynamics of clinical manifestations and laboratory markers of intestinal damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) who have had COVID-19.

**Object and research methods.** We examined 44 patients with NAFLD and intestinal lesions after COVID-19. Patients were divided into two groups: group I included patients who, against the background of correction of the functional state of the liver, if necessary, carbohydrate metabolism, additionally took the mebeverine and lactulose, 5.0 ml 3 times a day for 1 month (n=20); group II consisted of 24 patients who, in addition to mebeverine, received the complex probiotic Zafacol 3D, 1 tablet 2 times a day after meals for 1 month.

**Research results and their discussion.** In patients of group II, constipation decreased by 58.3%, while in patients of group I – only by 45.0% ( $p < 0.05$ ) after the course of treatment. The complex therapy performed mainly in patients of group II contributed to a significant decrease in the level of fecal calprotectin (FCP) (to  $54.8 \pm 1.4 \mu\text{g/l}$  –  $p < 0.01$ ), while in patients of group I only minor changes in FCP levels were diagnosed. The same trend was observed when analyzing the level of  $\alpha$ 1-antitrypsin ( $\alpha$ 1-AT) in the blood serum and feces, as well as its clearance – especially among the subjects of group II. Normalization of vitamin D3 and calcium ions in the blood serum was found mainly in patients of group II (patients taking Zafacol 3D).

**Conclusions.** 1. In patients with NAFLD after COVID-19, intestinal damage is often manifested by impaired bowel movements in the form of constipation, followed by diarrhea, as well as flatulence and pain along the colon. 2. Determination of the level of FCP and the level of  $\alpha$ 1-AT (in the blood serum, in the feces and calculation of its clearance) is an effective method for diagnosing intestinal damage in patients with NAFLD who have had COVID-19. 3. The use of Zafacol 3D as part of complex therapy in patients with NAFLD and intestinal damage resulting from COVID-19 is an effective, safe and pathogenetically sound treatment. At the same time, not only a decrease in the severity of clinical symptoms, but also a positive dynamics of such inflammatory biomarkers as the level of FFA and  $\alpha$ 1-AT was found. 4. A course of Zafacol 3D as part of complex therapy in patients with NAFLD and intestinal damage after COVID-19 helps to normalize the level of vitamin D3 and calcium ions in the blood serum.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, COVID-19, intestinal lesions, fecal calprotectin,  $\alpha$ 1-antitrypsin, treatment.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) займає провідну роль серед інших етіологічних форм хронічних уражень печінки в західних країнах, і в даний час її розглядають як одну з основних причин розвитку криптогенного цирозу печінки. У західних країнах НАЖХП діагностують у 17–46% дорослого населення і досягає 90% в популяції пацієнтів з ожирінням [1].

Між печінкою і кишечником існує тісний зв'язок, при цьому, взаємодія є двонаправленою, оскільки продукти кишкового походження проникають в кишечник, проходячи через ворітну вену в печінку, в той час як жовч і антитіла, що секретуються печінкою, проходять з печінки через кишечник. Отже, при НАЖХП порушення функціонального стану печінки негативно впливає також на функціональний стан кишечника. Все більше даних вказують на тісний взаємозв'язок між дієтичними факторами і факторами навколишнього середовища (включаючи контамінанти харчових продуктів, бактерії, віруси), кишечником, кровоотоком і метаболізмом в печінці, з шляхами, що включають кишкову проникність, склад мікробіоти кишечника, бактеріальні продукти, імунітет, місцеве і системне запалення [2].

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19), що викликається вірусом (SARS-CoV-2) і призводить найчастіше до важкого гострого респіраторного синдрому, Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВОЗ) була оголошена глобальною пандемією. COVID-19 демонструє високий ступінь клінічної гетерогенності, починаючи від безсимптомного до важкого захворювання, аж до летального наслідку [3]. SARS-CoV-2 в основному атакує дихальну систему, оскільки вона представляє основну точку входу збудника в організм господаря, але вірус також може вражати кілька органів. Хоча більшість осіб, інфікованих SARS-CoV-2 не мають симптомів або спосте-

рігаються помірно виражені симптоми, але у деяких осіб при інфікуванні SARS-CoV-2, може розвинути поліорганна дисфункція. Тяжкість COVID-19 зазвичай збільшується при поєднанні декількох супутніх захворювань, таких як гіпертонія, діабет, ожиріння та/або похилий вік. Крім того, SARS-CoV-2 може викликати шлунково-кишкові симптоми, такі як блювота, 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 [4]. З іншого боку, перенесена COVID-19 може індукувати зміни у травній системі, особливо у пацієнтів з коморбідним фоном. Отже, визначення особливостей клінічного перебігу, а також пошук нових біомаркерів ураження органів травлення після перенесеної COVID-19 може допомогти визначити нові терапевтичні цілі.

**Мета дослідження:** визначити ефективність комплексної терапії із використанням препарату Зафакол 3D на динаміку клінічних проявів та лабораторні маркери ураження кишечника у хворих на НАЖХП, що переохворіли COVID-19.

**Об'єкт і методи дослідження.** Комплексне обстеження та лікування хворих проведено на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ». В наукове дослідження включено 44 хворих на НАЖХП на амбулаторному етапі спостереження після перенесеної COVID-19. З анамнезу встановлено, що всі обстежені пацієнти мали підтверджений діагноз інфікування вірусом SARS-CoV-2 (позитивна полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛІР-тест) до ПНК SARS-CoV-2 (ген RdRP SARS-CoV-2, ген E

SARS-CoV-2) і вижили внаслідок інфікування гострим респіраторним вірусом COVID-19.

Серед обстежених пацієнтів чоловіків було 24 (54,5%), жінок – 20 (45,5%). Середній вік складав 52,4±5,8 років. У контрольну групу ввійшло 20 практично здорових осіб (чоловіків було 12 (60,0%), жінок – 8 (40,0%). Середній вік складав 51,4±4,6 років.

Критерієм виключення із дослідження було позитивний результат 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.

Усі дослідження були виконані за згодою пацієнтів (від усіх хворих було отримано письмову згоду щодо 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, обвід талії, а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Згідно з рекомендаціями ВООЗ, хворих розподілили залежно від показника ІМС, при якому ІМС 16,0 і менше відповідав вираженому дефіцитові маси тіла; 16,0–18,5 – недостатній масі тіла; 18,0–24,9 – нормальній масі; 25,0–29,9 – надмірній масі; 30,0–34,9 – ожирінню I ступеня; 35,0–39,9 – ожирінню II ступеня; 40,0 і більше – ожирінню III ступеня [5].

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 виставлено 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 [6]. Ступінь ураження печінки визначали із використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score

(NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), фібротесту (ФТ), а також результатів еластометрії печінки (ЕП).

До та після проведеного лікування у сироватці крові та калі методом імуноферментного аналізу (ІФА) проводили визначення рівня  $\alpha$ 1-антитрипсину ( $\alpha$ 1-АТ) із подальшим розрахунком його кліренсу з використанням тест-системи фірми «Immundiagnostic AG» (Німеччина). Також методом ІФА досліджували рівень фекального кальпротектину (ФКП).

Хворих розподілено на дві групи залежно від призначеного методу лікування для корекції порушень з боку кишечника. В I групу (n=20) ввійшли пацієнти на НАЖХП та ураження кишечника після перенесеної COVID-19, що на фоні корекції функціонального стану печінки, при потребі – показників вуглеводного обміну, додатково приймали міотропний спазмолітик мебеверин (фірми Київський вітамінний завод, Україна, «Аспазмін») по 200 мг 2 рази на добу до їжі та лактулозу (World Medicine, «Медулак») по 5,0 мл 3 рази на добу протягом 1 місяця. Другу групу склали 24 хворих з НАЖХП та ураження кишечника після перенесеної COVID-19, які з метою корекції порушень з боку кишечника окрім мебеверина отримували комплексний пробіотик «Зафакол 3D» (фірми Ворвартс Фарма, Україна) по 1 таблетці 2 рази на добу після вживання їжі протягом 1 місяця.

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

**Результати дослідження та їх обговорення.** Основним клінічним проявом, у зв'язку з чим хворі на НАЖХП, що перехворіли COVID-19, звернулись за медичною допомогою і вказувало на ураження кишечника було порушення акту дефекації у вигляді закрепів (діагностовано у 80,0–83,3% обстежених). Часто також пацієнти з НАЖХП після перенесеної COVID-19 скаржились на метеоризм, періодичні болі по ходу товстої кишки та порушення акту дефекації, що проявлялось закрепами, що змінювались проносами. Встановлено, що наведені скарги почали турбували пацієнтів в середньому через 5,8±0,6 місяців після перенесеної COVID-19. Результати наведено у табл. 1.

Проведена терапія сприяло зменшенню вираженості та частоти закрепів у обстежених пацієнтів обох груп. При цьому, слід зазначити, що у хворих

Таблиця 1

## Динаміка клінічних проявів ураження кишечника в обстежених хворих на фоні проведеного лікування

Показник	Обстежені пацієнти			
	I група (n=20)		II група (n=24)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Закреп	80,0%	35,0%**	83,3%	25,0%**,+
Закреп, що змінюється діареею	20,0%	55,0%*	16,7%	8,3%**;++
Метеоризм	75,0%	50,0%*	70,8%	20,8%**;++
Болі по ходу товстої кишки	55,0%	30,0%*	50,0%	12,5%**,+

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

II групи, що отримували комплексний пробіотик Зафакол 3D закрепи зменшилися на 58,3%, тоді як у хворих I групи – лише на 45,0% ( $p < 0,05$ ). Звертає увагу той факт, що у хворих I групи на фоні зменшення кількості осіб із закрепами частіше встановлено пацієнтів, які скаржились на порушення акту дефекації у вигляді чередування закрепів та проносів. У хворих II групи, навпаки, проведена комплексна терапія сприяло зменшенню осіб, які до лікування скаржились на закрепи, що змінюються проносами (зменшення на 8,4% відповідно –  $p < 0,01$ ). Метеоризм після лікування у хворих I групи зменшився в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ), тоді як серед обстежених II групи – в 3,4 рази ( $p < 0,01$ ).

Визначення таких біомаркерів запалення, як рівень ФКП та  $\alpha 1$ -АТ (як у сироватці крові, так і в зразках фекалій) до проведеного лікування були підвищені у всіх обстежених хворих на НАЖХП, які перехворіли COVID-19 і вказували на запальні зміни у стінках кишечника та порушення кишечного бар'єру у даних пацієнтів – табл. 2.

Проведена комплексна терапія переважно у пацієнтів II групи (із застосуванням курсового прийому комплексного пробіотика) сприяло достовірному зменшенню рівня ФКП (до  $54,8 \pm 1,4$  мкг/л –  $p < 0,01$ ), тоді як у пацієнтів I групи діагностовано лише незначні зміни в рівнях ФКП. Така ж тенденція прослідковувалась і при аналізі рівня  $\alpha 1$ -АТ у сироватці крові та в калі, а також його кліренсу – особливо серед обстежених II групи.

Отже, комплексна терапія із використанням комбінованого пробіотика Зафакол 3D є більш ефективним

на динаміку клінічних симптомів у хворих з НАЖХП та ураженням кишечника після COVID-19, ніж застосування пребіотика лактулози. Також у хворих II групи використання Зафакол 3D є патогенетично обґрунтованим засобом, що сприяє зменшенню біомаркерів запалення кишечника у даних пацієнтів.

Встановлено зниження рівня вітаміну D3 та кальцію у сироватці крові у хворих з НАЖХП та ураження кишечника після перенесено COVID-19 – табл. 3.

Нами досліджено динаміку показників рівня 25(OH)D та  $Ca^{++}$  у сироватці крові на фоні проведеного лікування із застосуванням різних схем корекції розладів акту дефекації у хворих з НАЖХП та ураженням кишечника, що перехворіли COVID-19. Встановлено нормалізацію рівня вітаміну D3 та іонів кальцію в сироватці крові переважно у хворих II групи (пацієнти, що приймали препарат Зафакол 3D). У хворих I групи діагностовано лише незначні позитивні зміни в даних показниках після курсу лікування із використанням лактулози.

**Обговорення отриманих результатів.** SARS-CoV-2 спричинив найбільшу світову пандемію з часів грипу 1918 року. Наслідки COVID-19 є руйнівними, і не втрачають своєї актуальності до цього часу у всьому світі [4]. Встановлено, що симптоми з боку органів травлення, в тому числі діарея, блювота та біль у животі зареєстровано у 50,5% випадків пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2. У частини пацієнтів при інфікуванні SARS-CoV-2 діагностують лише симптоми з боку органів травлення [7]. Отже, неklasичні симптоми COVID-19, а саме – зміни з боку шлунково-киш-

Таблиця 2

**Динаміка показників фекального кальпротектину та  $\alpha 1$ -антитрипсину в обстежених на фоні проведеного лікування**

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені пацієнти			
		I група (n=20)		II група (n=24)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ФКП, мкг/л	26,3 $\pm$ 1,15	112,4 $\pm$ 2,1**	93,6 $\pm$ 1,4	123,0 $\pm$ 1,8**	54,8 $\pm$ 1,4 <sup>^+^+</sup>
<b>Рівень <math>\alpha 1</math>-АТ</b>					
в сироватці крові, мг/дл	121,7 $\pm$ 2,2	372,5 $\pm$ 2,6**	346,0 $\pm$ 2,8 <sup>^</sup>	394,1 $\pm$ 2,2**	223,5 $\pm$ 1,2 <sup>^+^+^+</sup>
в калі, мг/дл	14,25 $\pm$ 0,23	28,3 $\pm$ 0,7*	25,1 $\pm$ 0,4	30,2 $\pm$ 0,5*	19,6 $\pm$ 0,3 <sup>^+</sup>
Кліренс $\alpha 1$ -АТ, мл/добу	17,33 $\pm$ 0,45	82,8 $\pm$ 0,5**	77,5 $\pm$ 0,8	86,6 $\pm$ 0,9**	38,9 $\pm$ 0,7 <sup>^+^+^+</sup>

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

Таблиця 3

**Динаміка показників кальцієвого обміну у сироватці крові в обстежених на фоні проведеного лікування**

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені пацієнти			
		I група (n=20)		II група (n=24)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
25(OH)D, нг/мл	35,2 $\pm$ 0,7	24,1 $\pm$ 0,4*	25,3 $\pm$ 0,3	23,7 $\pm$ 0,6*	33,7 $\pm$ 0,6 <sup>^+</sup>
Ca <sup>++</sup> , ммоль/л	2,41 $\pm$ 0,27	2,03 $\pm$ 0,06*	2,11 $\pm$ 0,05	2,05 $\pm$ 0,07*	2,37 $\pm$ 0,04 <sup>^</sup>

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

кового тракту, виникають часто, і вони можуть сприяти усугубити важкість перебігу COVID-19.

Отримані нами дані вказують на запальні зміни кишечника та порушення кишкової стінки у обстежених пацієнтів на НАЖХП, що перехворіли COVID-19. Клінічно ці зміни проявляють порушенням акту дефекації, метеоризмом та періодичними болями по ходу товстої кишки. Також аналіз показників кальцієвого обміну вказує на зменшення рівня вітаміну D3 та кальцію в сироватці крові, що, ймовірно є наслідком синдрому малябсорбції на тлі запальних змін у пацієнтів з НАЖХП.

Встановлено виражену позитивну динаміку на фоні комплексної терапії із використанням препарату Зафакол D3 на динаміку клінічних симптомів та лабораторних маркерів запалення кишечника у хворих на НАЖХП після перенесеної COVID-19. Позитивний ефект даного препарату обумовлений компонентами, що входять до його складу, а саме: 1) кальцію бутират (307,0 мг – що еквівалентно 250,0 мг масляної кислоти). Масляна кислота належить до жирних кислот з коротким ланцюгом, яка утворюється в товстому кишечнику в процесі ферментації клітковини мікрофлорою та виконує наступні функції: забезпечує енергією клітини слизової оболонки товстого кишечника, сприяє відновленню енергетичного статусу та покращенню метаболічних процесів в колоноцитах; покращує кишковий бар'єр та попереджує проникнення патогенних бактерій з просвіту кишечника в кровеносне русло; стимулює процеси фізіологічної проліферації нормальних колоноцитів та сприяє підтриманню цілісності слизової оболонки та її відновленню в разі ураження кишечника; зменшує синтез прозапальних цитокінів та проявляє протизапальну дію; регулює водно-електролітний баланс у просвіті товстого кишечника; знижує вісцеральну гіперчутливість та больові відчуття; забезпечує колонізаційну резистентність кишечника за рахунок пригнічення росту і розмноження патогенних бактерій; 2) інулін (відноситься до групи пребіотиків) – сприяючи розмноженню та активному росту нормальної мікрофлори кишечника, також підсилює колонізаційну резистентність та детоксикаційну функцію мікрофлори, а також

її властивість підтримувати всі види обміну речовин в організмі та всі функції шлунково-кишкового тракту (моторну, секреторну, всмоктувальну, екскреторну, імунну); 3) *Bifidobacterium bifidum* та *Bifidobacterium lactis*. Біфідобактерії є необхідною складовою нормальної мікрофлори кишечника. Вони сприяють підтриманню та нормалізації мікробіоценозу кишечника, зменшенню проникливості слизової оболонки кишечника для патогенів, токсинів та алергенів, збільшенню швидкості регенерації слизової оболонки, покращенню травлення та всмоктуванню поживних речовин, вітамінів та мінералів, синтезу вітамінів групи B, вітаміну K, фолієвої та ніотинової кислот, засвоєнню кальцію та вітаміну D, підтриманню імунітету, нормалізації кишкової перистальтики.

Отже, комплексна терапія із використанням препарату на основі інуліну, біфідобактерій та масляної кислоти – є патогенетично обґрунтованим. При цьому, його використання сприяє зменшенню проявів кишкової диспепсії, регулює акт дефекації, зменшуючи запальні зміни в слизовій оболонці товстої кишки у хворих на НАЖХП з ураженням кишечника після перенесеної COVID-19.

**Висновки.** 1. У хворих на НАЖХП після перенесеної COVID-19 ураження кишечника часто проявляється порушенням акту дефекації у вигляді закрепів, що змінюються проносами, а також метеоризмом і болем по ходу товстої кишки.

2. Визначення рівня ФКП та рівня  $\alpha 1$ -АТ (у сироватці крові, в калі та розрахунок його кліренса) є ефективним методом для діагностики ураження кишечника у хворих з НАЖХП, що перехворіли COVID-19.

3. Використання препарату Зафакол 3D у складі комплексної терапії у хворих на НАЖХП та ураження кишечника, що є наслідком перенесеної COVID-19, є ефективним, безпечним та патогенетично обґрунтованим методом лікування. При цьому, встановлено не лише зменшення вираженості клінічної симптоматики, а й позитивна динаміка таких біомаркерів запалення, як рівень ФКП та  $\alpha 1$ -АТ.

4. Курсовий прийом Зафакол 3D у складі комплексної терапії у хворих на НАЖХП та ураження кишечника після COVID-19 сприяє нормалізації рівня вітаміну D3 та іонів кальцію у сироватці крові.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальше вивчення особливостей ураження кишечника у хворих з НАЖХП, що перехворіли COVID-19 для розробки ефективних методів їх корекції.

**Інформація пор конфлікт інтересів.** Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що не отримали жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Сірчак Є.С. – концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних;

Стегура А.В. – відбір тематичних пацієнтів, обробка та аналіз матеріалів, написання рукопису;

Заячук І.П. – статистичний аналіз отриманих даних.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Lim H-W, Bernstein DE Risk Factors for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis, Including Genetics. Clinics in Liver Disease. 2018; 22 (1): 39–57. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.008>
2. Agostino Di Ciaula, Piero Portincasa et al. Liver Steatosis, Gut-Liver Axis, Microbiome and Environmental Factors. A Never-Ending Bidirectional Cross-Talk. J. Clin. Med. 2020; 9 (8): 2648.

3. de Nies L, Galata V, Martin-Gallausiaux C et al. Altered infective competence of the human gut microbiome in COVID-19. *Microbiome*. 2023; 11: 46. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01472-7>
4. Villapol S Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Translational Research*. 2020; 5 (226): 57-69. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.08.004>
5. WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
6. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016; 64: 1388–1402.
7. Bürsa A, Belma A Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turkish Journal of Biology*. 2020; 44 (7): Article 13. <https://doi.org/10.3906/biy-2005-102>
8. Kazmierczak-Siedlecka K, Vitale E, Makarewicz W COVID-19 – gastrointestinal and gut microbiota-related aspects. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020; 24: 10853-10859.