

Жайворонок М.Н.^{1,2} , Залеський В.М.³

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

² Медичне науково-практичне об'єднання «МедБуд», м. Київ, Україна

³ ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, Україна

Кишковий фіброгенез при запальних захворюваннях кишечника

For citation: Gastroenterologia. 2022;56(4):258-265. doi: 10.22141/2308-2097.56.4.2022.518

Резюме. Стаття присвячена хронічним запальним процесам кишечника і їх ускладненням, що сприяють поступовому накопиченню глибоких трансмуральних уражень стінки кишечника, в тому числі звужень, розвитку непрохідності, абсцесів і нориць. Як запальні захворювання кишечника, так і їх хронічні ускладнення призводять до появи у хворих діареї, болю в животі, анемії, що пов'язана з кишковою патологією. Визначення активності захворювання й вираженості ускладнень має вирішальне значення в інтенсивності лікування на ранніх і наступних стадіях захворювання і моніторингу ефективності лікувальних заходів. В огляді розглянуті основні молекулярні медіатори фіброгенезу, підбиті підсумки розробки й розвитку технологій для візуалізації кишкового фіброзу, а також обговорюються можливості розширення кількісної магнітно-резонансної томографії, комп'ютерної томографії, ультразвукового дослідження й обладдйливий потенціал методів неінвазивної еластографії.

Ключові слова: кишковий фіброз; хвороба Крона; виразковий коліт; молекулярні механізми; біомаркери; візуалізація; магнітно-резонансна томографія; комп'ютерна томографія; ультразвукове дослідження; еластографія

Вступ

Кишковий фіброз є частим ускладненням розвитку запальних захворювань кишечника, він виникає в третини пацієнтів із хворобою Крона і близько 5 % хворих на виразковий коліт на тлі формування стриктур і фібростенотозування [1]. Фіброгенез при запальних захворюваннях кишечника (ЗЗК) стосується всіх шарів кишкової стінки й характеризується накопиченням компонентів позаклітинного матриксу (extracellular matrix), а також експансією мезенхімальних клітин.

Фіброз — це найбільш поширена особливість вікових захворювань, таких як ожиріння, діабет, рак, жирова хвороба печінки, хронічні захворювання м'язів серця, нирок, що стосується мільйонів людей у всіх країнах [2]. У той же час, як процес природного захисту від розвитку альтеративних змін, фіброз визначається розростанням, склерозуванням і/або рубцюванням тканин.

Дуже часто кишковий фіброз виникає на тлі запального процесу, проте він відіграє несуттєву роль у прогресуванні фібростенотичних змін кишечника. Сьогодні фіброз кишечника також не вважається неминучим і невідворотним [1]. Однак, незважаючи на досягнуті успіхи в терапії ЗЗК, не вдається запобігати фіброз-асоційованому стенозуванню і важко піддати зворотному розвитку цей процес. Це означає, що, контролюючи запалення, можна лише частково вплинути на фіброгенез.

Тому доцільно детальніше розглянути основні чинники ініціації та прогресування кишкового фіброзу при ЗЗК, включно з роллю клітинних медіаторних молекул, біомаркерів позаклітинного матриксу і мікросередовищних факторів. Не менш важливо дати оцінку сучасним технологіям для візуалізації фіброзу/запалення кишкової стінки, у тому числі в діагностичному контролі терапевтичних впливів.

 © 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Жайворонок Максим Миколайович, лікар ультразвукової діагностики, МНПО «МедБуд», Лобановського просп., 17, Київ, 03037, Україна; e-mail: zhayvoronok.m@ukr.net; контактний тел.: +38 (070) 736 80 78.

For correspondence: Maksym Mykolayovych Zhayvoronok, doctor of ultrasound diagnostics, MNPO "MedBud", Lobanovsky Ave., 17, Kyiv, 03037, Ukraine; e-mail: zhayvoronok.m@ukr.net; contact phone: +38 (070) 736 80 78.

Full list of authors information is available at the end of the article.

Клітини, біомаркерні молекули і молекулярні механізми, залучені до фіброзу кишечника

Хоча розуміння патофізіології фіброзу останніми роками активно розвивалося, багато механізмів фіброгенезу залишаються малозрозумілими. Виявилось, що поряд з активацією TGF- β -сигналізації, блокадою метаболічного гомеостазу в тканинах і процесів хронічного метаболічного запалення важливу роль у патогенезі фіброзу відіграє окиснювальний стрес [2].

Як динамічний процес, фіброгенез, що розвивається практично в усіх органах і тканинах, включає ланцюжок клітинних і молекулярних реакцій: 1) альтеративні зміни в тканинах; 2) запалення й активацію ефекторних клітин; 3) підвищення синтезу білків позаклітинного матриксу; 4) накопичення профіброгенних білків [3].

Фіброзна тканина, крім позаклітинних елементів, а саме інтерстиціальних молекул колагену (I, III типи), фібронектину, ламініну, містить ефекторні клітини — міофібробласти, які містять гладком'язові білки (у тому числі актин-АСТА2), що зумовлюють активний процес скорочення архітектури на тлі розвитку тканинної недостатності. У багатьох фіброгенних клітинах-ефекторах відбувається TGF- β -залежна стимуляція синтезу білків позаклітинного матриксу. Сам же цитокін TGF- β синтезується й секретується прозапальними клітинами завдяки функціонуванню автоімунних і паракринних механізмів [3].

Останнім десятиліттям міофібробласти підепітеліального шару слизової оболонки кишечника стали розглядатися як найважливіший осередок організації та функціональної підтримки кишкової стінки в нормі й патології, у тому числі в процесах запалення й фіброзу. Підепітеліальні міофібробласти кишкової стінки — α -SMA+ (α smooth muscle actin) білок [4].

Ці клітини — родоначальники фіброзу, що містять велику кількість колагену, виробленого ендоплазматичним ретикуломом і апаратом Гольджі, здатні приєднуватися до сусідніх міофібробластів за допомогою щільних контактів і до навколишніх структур матриксу — завдяки фібронексусам (fibronexus). Таке приєднання до матриці й одна до одної роблять досить потужною цю сполучну мережу клітин і сприяють зменшенню розмірів тканин [5].

Перицити — довговідросткові гладком'язові α -SMA-позитивні мезенхімальні клітини — також є активними учасниками фіброзу кишечника. Вони сприяють формуванню базальної мембрани мікросудин і містять на своїй поверхні позитивно заряджені молекули десміну, PDGF рецептор бета (PDGFR- β), а також MCSP (melanoma chondroitin sulfate proteoglycan) і RGS5 регулятор G-протеїнової сигналізації. Перицити також експресують моноцит-макрофагальні маркери, зокрема CD116 та інтерферон гамма, а також молекули комплексу MHC (major histocompatibility complex, class II) і коstimуючі молекули сімейства B7 білків (CD80 і CD86). Це передбачає їх поповнення за рахунок циркулюючих фіброцитів і участь в ангиогенезі [6].

Кишкові фібробласти мезенхіми локалізуються під-епітеліально біля основи (а також у середній і верхній частинах) кишкових крипт і характеризуються наявністю цілої низки маркерних молекул — учасників фіброгенезу.

Серед них: Thy-1, thymus stromale antigen-1 (CD90), який є позаклітинним поверхневим глікозил-фосфатидилінозитол-зв'язаним глікопротеїном, що функціонує в розчинній формі. Thy-1 розглядається як другий за унікальністю маркер різновидів фібробластів, міофібробластів, судинних перицитів, гемопоетичних стовбурових клітин, мезенхімальних стовбурових клітин, активованих ендотеліоцитів, лімфатичних стромальних клітин та інших клітин мезенхіми T0.

MCSP (melanoma chondroitin sulfate proteoglycan, також відомий як NG2) є трансмембранним хондроїтин-сульфат-пов'язаним протеогліканом і міститься в мембрані міофібробластів, перицитів і гладком'язових клітин слизової оболонки товстої і тонкої кишки [7].

Fsp-1 (fibrosis-specific protein-1), або S100 calcium binding protein A4, — внутрішньоклітинний білковий маркер ідентифікації профіброгенних фібробластів і перицитів у гладком'язовій тканині власної пластинки кишкової стінки. До важливих маркерних елементів стромі міофібробластів і перицитів кишечника належать також: трансмембранний рецептор Hh (hedgehog) сімейства Ptch, внутрішньоклітинний ECV-протеїн (періостин), трансмембранний білковий активатор фібробластів FAP (fibroblast activation protein) [8–10].

Активіація міофібробластів є загальною характерною особливістю кишкового фіброзу на тлі розвитку прозапальної (Th17-лімфоцити, IL-4, IL-5) і профіброгенної (фактори росту, хемокіни, цитокіни, у тому числі IL-13) відповідей, а також вираженого осадження білків позаклітинного матриксу. Слід зазначити, що Th1-лімфоцитарний імунітет з експресією інтерферону гамма формує протифіброзну спрямованість подій [11].

Матриксні металопротеїнази (ММП), що продукуються фіброгенними клітинами кишечника, активуються за допомогою зовнішніх сигналів, авто- і патоген-асоційованих молекулярних патернів, які взаємодіють з Toll-подібними рецепторами (TLRs) [12]. Міофібробласти також активуються продуктами розпаду пошкоджених клітин, у тому числі ДНК, РНК, АТФ, НМГВ (групи високомобільних білків), білками мікровезикул [13].

Синергічна дія всіх ММП-продукуючих фіброгенних клітин стінки кишечника контролюється численними медіаторними молекулами. Серед них: трансформуючий фактор росту β (TGF- β); активні фактори росту сполучної тканини (CNGF); тромбоцитарний фактор росту (PDGF); інсуліноподібний фактор росту (IGF-1/2); епідермальний фактор росту (ERF); ендотеліни 1, 2, 3; багато цитокінів; продукти окисного стресу; компоненти ренін-ангіотензинової системи; ангиогенні фактори, у тому числі фактори зростання ендотелію судин, та інші [14].

До розчинних факторів з протифіброгенними властивостями належать рецептори, активовані проліфераторами пероксисом; інтерферон α , λ ; інтерлейкіни

(IL-7, IL-10, IL-12); адипонектин; Smad 7 і окис азоту (табл. 1).

Хоча TGF-β/Smad-сигналізація є основною рушійною силою фіброгенезу, деякі профіброгенні й проти-фіброгенні молекули, схоже, можуть безпосередньо впливати на TGF-β/Smad-каскад завдяки механізмам сигнальної трансдукції в клітині і таким чином змінювати напрямок кишкового фіброзу [1].

Активні форми кисню, окиснювальний стрес і фіброз

Останні дослідження на молекулярному рівні показали, що порушення у формуванні й деградації активних форм кисню (АФК) є важливою частиною профібротичного сигнального шляху [17]. Відомо, що хронічне запалення, секреція хемокінів і звільнення профібротичних метаболітів, до яких належать і АФК, сприяють активації фіброзоутворення в умовах окисного стресу. При цьому виявлено прямі й зворотні реакції, у яких АФК може сприяти розвитку фіброзу після інфекції, травм, дії токсичних речовин, препаратів наркотичної дії, а також ультрафіолетового й іонізуючого випромінювання [2].

Фіброзоутворення може безпосередньо ініціювати утворення АФК або опосередковано — через внесок у продукцію АФК цитокінів і факторів росту. Слід зазначити, що у фізіологічних умовах нефіброзний сценарій АФК-асоційованого запалення закінчується природною регенерацією тканин. Поряд з неферментативними джерелами АФК (ультрафіолетове й іонізуюче випромінювання, токсичні сполуки та ін.) важливу роль у прогресуванні фіброзу АФК відіграють НАДФН-оксидази (NADPH oxidase), утворені як побічні продукти функціонування ферментів дихального ланцюга мітохондрій. Серед них НАДФН-оксидази (NOX) плазматичних мембран фагоцитів і ендотеліальних клітин [17].

З АФК-генеруючих ферментів NOX відіграє ключову роль у фіброзоутворенні. NOX-похідні АФК, асоційовані з фіброзом, виявлені в низці органів, таких як легені [18], серце [19], нирки [20], підшлункова залоза [21] і печінка [22].

Серед NOX-білків NOX-4 унікальний тим, що його профібротична активність пов'язана з високим рівнем його експресії [15, 23]. До того ж цей білок опосередковано бере участь у формуванні дисфункції клітин ендотелію при гіпоксії [24]. Інші NOX-білки безпосередньо пов'язані з окиснювальним стресом, рівнем АФК і процесом фіброзоутворення.

Зазвичай регенеративна здатність клітин паренхіматозних органів дозволяє впоратися з втратою частини паренхіми після тканинної альтерації. Однак ця регенеративна здатність втрачається після повторного ушкодження тканини на тлі активації імунзапальної відповіді. Хоча фіброз і запалення можуть ініціюватися бактеріальною інфекцією (наприклад, у печінці, легенях, нирках), у більшості випадків «базова» інфекція не виявляється, що наводить на думку про суттєву роль інших, ще маловивчених, механізмів, пов'язаних з метаболічними причинами запалення або розвитком різних сценаріїв загибелі [25, 26].

TGF-β, гіпоксія та фіброз

У когорті секретованих хемокінів і факторів росту TGF-β є ключовим цитокіном як посередник процесу фіброзоутворення в тканинах практично всіх органів [27]. Серед ізоформ TGF-β (TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3) найбільш важливу роль у фіброгенезі відіграє TGF-β1, оскільки даний цитокін надлишково експресований у фіброзній тканині й сприяє стимуляції вироблення колагену на тлі продукції АФК і окиснювального стресу [28].

Поряд з роллю TGF-β1 у виробництві АФК [29] і часткою АФК в активації TGF-β1 [30] найважливішою ознакою фіброзу також є гіпоксія ендотелію і

Таблиця 1 — Молекули, залучені до кишкового фіброзу [14–17]

Фіброгенні фактори	Противіброгенні фактори
<ul style="list-style-type: none"> — Трансформуючий фактор росту β — Білки Smad 2/3 — Фактори зростання сполучної тканини — Тромбоцитарний фактор росту — Інсуліноподібний фактор росту — Епідермальний фактор росту — Основний фактор росту фібробластів — Цитокіни (IL-1β, IL-4, IL-6, IL-13, IL-17, IL-21, IL-22, IL-23, IL-33, TNF-α) — СС- і СХС-хемокіни (CCL2, CCL3, CCL4, CCL20) — Активні форми кисню — Інтегрини (αVβ6, αVβ8) — Toll-подібний рецептор — Патоген-асоційований молекулярний патерн — Демпфуючі молекули (ДНК, РНК, АТФ, гомеобоксного білка 1, сечової кислоти, фрагментів екстраклітинного матриксу) — Сигнальні шляхи (Hedgehog, wnt/β-catenin, Notch) — МікроРНК — Фактор росту судинного ендотелію — Ендотелін — Тромбоспондин-1, -2 — Лептин — Інгібітори матриксних металопротеїназ 	<ul style="list-style-type: none"> — Рецептори гамма, що активуються проліфератором пероксисом — Інтерферон альфа — Інтерферон гамма — Інтерлейкіни (IL-7, IL-10, IL-12) — Білок Smad7 — Простагландин E2 — Фактор росту гепатоцитів — Адипонектин — Оксид азоту (NO) — Релаксин — Матриксні металопротеїнази

розрідженість капілярної мережі. Втрата ендотеліоцитів може бути пов'язана з ендотеліально-мезенхімальним переходом (Endothelial mesenchymal transition, EndMT), процесом, у якому ендотеліальні клітини, трансформуючись, стають фібробластоподібними. EndMT знаходиться у стані спокою, проте запальний або альтеративний процеси сприяють його активації у профіброгенному напрямку [31] через HIF-1-залежні механізми [32].

АФК, TGF- β 3, епігенетичні регулятори — мікроРНК і фіброз

Відомо, що міжіндивідуальні відмінності щодо тяжкості перебігу й прогресування фіброзу, а також чутливості пацієнтів до лікувального впливу пов'язані з особливостями посттранскрипційної регуляції генів, генетичної мінливості та впливом епігенетичних механізмів [33]. Порівняно нещодавно було встановлено, що мікроРНК, які опосередковують посттранскрипційну регуляцію генів шляхом просування деградації білок-кодуючої матричної РНК (мРНК), NOX-4 і процесу трансляційної регресії, виявилися ефективними регуляторами про- і антифіброзних процесів [16].

МікроРНК, поряд з функцією регуляції клітинного виживання, проліферацією та диференціюванням гладком'язових клітин [34], можуть служити біомаркерними молекулами для багатьох патологічних процесів і системних захворювань. Виявилося, що мікроРНК-204 є регулятором процесу кальцифікації судинних гладком'язових клітин, а разом з РНК-221 і мікроРНК-141/-145 вони виконують роль модуляторів фенотипу гладком'язових клітин кровоносних судин і впливають на їх скоротливість [35].

Залучення мікроРНК до ремоделювання гладкої мускулатури стінки кишечника на моделях у тварин обумовлено їх істотним впливом на фенотипові й функціональні особливості клітин шлунково-кишкового тракту [36].

Члени сімейства мікроРНК-29 (-29a, -2962, -29c) виявилися найбільш добре вивченими регуляторами специфічних генів, відповідальних за виробництво молекул позаклітинного матриксу, таких як колаген I–III типів, еластин і фібрин, серед інших мікроРНК. Хоча роль мікроРНК-29 докладніше досліджена в гепатології, з'являється все більше даних про те, що патофізіологічна роль цих молекул відрізняється великою схожістю і при нирковому й кишковому фіброзі [37].

Дослідження також показали, що гени сімейства мікроРНК-29 є прямими посттранскрипційними репресорами експресії генів колагену при фіброзі кишечника, а отже, вони можуть ставати елементами протифіброзної стратегії [38]. У печінці мікроРНК-29b аналогічним чином пригнічує експресію антифіброзних генів, що беруть участь в активації гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК) [39], а надекспресія мікроРНК-29b у ГСК приводила до зменшення синтезу колагену [40]. До того ж стимуляція TGF- β 3 сприяла зниженню експресії мікроРНК-29 і депресії синтезу колагену [41]. Виявилося, що TLR-сигналізація прозапальної відповіді

пригнічувала TGF- β -залежну активність мікроРНК-29 і посилювала процес фіброгенезу [42].

Необхідно відзначити, що хоча TLR4-поліморфізми пов'язані з хворобою Крона й виразковим колітом, їх роль у процесі кишкового фіброзу шляхом взаємодії з мікроРНК-29 залишається малодослідженою [43], хоча й відзначено існування пригнічення активності епігенів сімейства мікроРНК-29 у структурах слизової оболонки кишечника при хворобі Крона [37]. Порівняно недавно була виявлена ще одна група регуляторів епігенезу — членів сімейства мікроРНК-200, яка виявилася залученою до патогенезу хвороби Крона через індукцію або EndMT-перехід при розвитку кишкового фіброзу [44].

Технології для візуалізації фібростенотичних і запальних змін у тканинах кишечника

Через обмежені можливості ілеоколоноскопії щодо ефективної візуалізації трансмуральних пошкоджень кишкової стінки суттєвою допомогою при ендоскопічному аналізі стали методи формування поперечного зображення, включно з ультразвуковим дослідженням (УЗД), комп'ютерно-томографічною (КТ) ентерографією і магнітно-резонансною еластографією [45]. Для оцінки сумарних структурних змін кишечника у хворих на хворобу Крона, а також сегментарних альтеративних ушкоджень були використані індекси Lemann і MaRIA при проведенні магнітно-резонансної ентерографії [46, 47]. При цьому коефіцієнти кореляції між прогнозованими значеннями індексів і результатами оцінки альтеративних змін кишкової стінки становили 0,98/0,90/0,82 для тонкої/товстої/прямої кишки відповідно [46].

Однак питання про зв'язок дилатації кишечника зі ступенем кишкового фіброзу залишається дискусійним [48]. З огляду на складності з досягненням стійкої візуалізації товщини зразків кишкової стінки для виконання завдань «віртуальної біопсії» були розроблені кілька підходів, заснованих на особливостях перфузії, еластичності й метаболічної активності тканин у ділянках фібростенотичних змін.

Відомо, що фібростеноз уповільнює кровотік у стінці кишечника й призводить до неоваскуляризації, а також модуляції судинної саморегуляції. Перфузія тканин оцінювалася методами передопераційного контраст-посиленого УЗД (CEUS, contrast-enhanced ultrasound) з наступним аналізом змінних, таких як: товщина стінки, трансмуральні ускладнення, модуляція колірної доплерівського картування при УЗД, кількісний аналіз наявності й ступеня пошкодження вираженості стриктур. Виявлені трансмуральні зміни й зміни контрастності колірної доплерографії при УЗД були пов'язані із запальними змінами в ділянках фібростенозу кишечника при хворобі Крона [49].

Кількісний аналіз, на думку авторів, забезпечується поряд з піковими значеннями контрастності зображення й кінетикою тканинної перфузії, що вигідно відрізняється від можливостей стандартної ультразвукової доплерографії [50]. У хворих на хворобу Крона за допомогою контраст-посиленого УЗД виявлено уповільнену швидкість перфузії в групі з фібростенотичними

змiнами порiвняно з групою пацiєнтiв з прозапальними змiнами (22,6 проти 45,3 мл/хв, $P = 0,003$) [50].

Надiрне вiдкладення компонентiв позаклiтинного матриксу робить свiй внесок у змiну механiчних властивостей тканин фiброз-асоцiйованих дiлянок. Безпосереднє вимiрювання еластичностi кишкової стiнки на моделi у тварин i зразках кишечника *ex vivo* в людини свiдчить про те, що ступiнь фiброзу пов'язаний з характеристиками жорсткостi тканини [51]. Неiнвазивна оцiнка деформацiї тканин, що проводиться за допомогою методу кiлькiсного визначення розтяжностi тканини — черезшкiрна ультразвукова еластографiя, UEI (ultrasound elasticity imaging), суттєво корелювала з результатами прямих вимiрювань жорсткостi кишечника при хворобi Крона [52]. Важливим обмеженням цiєї вiзуалiзацiї є те, що вона не дозволяє отримати результат у режимi реального часу. При цьому потрiбне проведення вторинної математичної постобробки збережених зображень ультразвукової еластографiї.

Для усунення обмежень методу ультразвукової вiзуалiзацiї еластичностi тканин був розроблений новий дiагностичний пiдхiд — зсувно-хвильова еластометрiя жорсткостi тканин кишечника на основi зсувно-хвильової еластографiї в режимi реального часу (SVEG або RTE, real-time elastography) [53]. Як виявилось, швидкiсть поздовжнiх зсувних хвиль у процесi RTE-вiзуалiзацiї певною мiрою корелює зi ступенем фiброзу, що визначається гiстологiчно [54].

Першi дослiдження в клiнiчних умовах дозволили за допомогою RTE-вiзуалiзацiї розрiзняти ознаки ступеня фiброзу в пацiєнтiв iз хворобою Крона [55]. Автори також вважають за можливе використання RTE-вiзуалiзацiї для виявлення вiдмiнностей мiж фiбростенотичними й запальними змiнами кишечника.

Маркери вiзуалiзацiї фiброзу/запалення

Запалення i фiброз є двома сторонами однiєї медалi, а багато стриктур кишкової стiнки супроводжуються обома процесами, але з рiзним ступенем вираженостi [56, 57]. Певний ступiнь запалення вiдзначений навіть у стриктурах з великою фiброзною складовою, i навпаки [57]. Однак на практицi частiше виявляються ознаки фiброзоутворення (переважно фiброзного або запального генезу). Цi спостереження мають важливе клiнiчне значення, оскiльки вiдомо, що стриктури з активним прозапальним фоном (незалежно вiд фiброзних компонентiв) можуть ефективно контролюватися проти-запальними препаратами [57, 58]. Тому знання точних пропорцiй цих двох компонентiв дозволяє уникнути хiрургiчних втручань у пацiєнтiв iз хворобою Крона. Водночас бiльш раннє виявлення хворих, якi не реагують на медикаментозне лiкування (за вiдсутностi активного запального процесу), дозволяє своєчасно здiйснювати хiрургiчні програми лiкування й уникати передозувань у цих пацiєнтiв наркотичних лiкарських засобiв.

Магнiтно-резонансна томографiя (МРТ) є багатообiцяючим методом дiагностики, що дозволяє проводити кiлькiсну оцiнку фiброзу на фонi запалення кишечника в пацiєнтiв з хворобою Крона. Так, конт-

растування гадолiнiєм дозволило виявити ознаки фiброзу рiзного ступеня тяжкостi (легкого, середнього i тяжкого) з високою чутливістю й специфiчностю [59]. Така кiлькiсна оцiнка стала можливою завдяки використанню як функцiональних (МРТ), так i морфологiчних (бiопсiя) даних, отриманих пiд час крос-секцiйного формування зображення, i дозволяє виявити селективно дiлянки активного запального процесу.

Найбiльш iнформативним виявився гiбридний тест при використаннi позитронно-емiсійної томографiї (ПЕТ) з радiофармпрепаратом ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) у поєднаннi з комп'ютерною томографiєю. Методика передбачає накладання функцiональних ПЕТ-асоцiйованих зображень на анатомiчні, сформованi за допомогою КТ. Поєднана дiя ПЕТ + КТ виявила перевагу вiзуалiзацiї на тваринних моделях хвороби Крона порiвняно з окремим використанням дiагностичних процедур [60, 61]. Однак КТ-вiзуалiзацiя пов'язана з впливом iонiзуючого випромiнювання, тому зроблено спроби використання гiбридного iнструменту ПЕТ + МРТ.

Клiнiчне застосування технологiї вiзуалiзацiї ПЕТ + МРТ [62, 63] у пацiєнтiв зi злоякiсними новоутвореннями й хворобою Крона показало її бiльш високу дiагностичну ефективнiсть порiвняно з МРТ i ПЕТ + КТ високої якостi зображення [64]. Крім цього, ПЕТ + МРТ вiзуалiзацiя дозволила надiйніше провести передоперацiйний вiдбiр хворих, спрямований на виявлення в них симптомiв обструкцiї при хворобi Крона пiсля госпiталiзацiї.

За наявностi фiброзоутворення з великим запальним компонентом мiждисциплiнарним (консенсусним) рiшенням за результатами спiльної роботи гастроентеролога, радiолога й хiрурга призначалася протизапальна терапiя стероїдними препаратами [64].

Найбiльш важливим виявилось те, що ПЕТ + МРТ ентерографiчна вiзуалiзацiя сприяла здiйсненню диференцiальної дiагностики фiброзних стенозуючих дiлянок за допомогою кiлькiсних критерiїв (iнтенсивнiсть сигналу на T2-зважених зображеннях, HST2; умовний коефiцiєнт дифузiї, ADC; максимальнi ПЕТ-стандартизованi суттєвi вiдмiнностi в групi фiброзу порiвняно з групою фiброз-активного запалення, а також з групою активного запалення). Найкращим дискримiнатором мiж фiброзом i активним запальним процесом виявився ПЕТ + МРТ ентерографiчний маркер SUVmax, який на зрiзах був пов'язаний з високою точнiстю, оптимальною чутливістю на рiвнi 0,71; 0,67 i 0,73 вiдповiдно [63]. Автори розглядають ПЕТ + МРТ ентерографiю як високоiнформативний i бiльш надiйний кiлькiсний метод диференцiальної оцiнки суто фiброзних подiй на вiдмiну вiд змiшаних (фiброзно-запальних) i запальних. Недолiками ПЕТ + МРТ вiзуалiзацiї є висока вартiсть i тривалiсть процедур тестування [61, 62, 64].

Однак альтернативним дiагностичним пiдходом може бути контрастне ультразвукове дослiдження, яке вiдрiзняється порiвняно високою чутливістю щодо виявлення стриктур при хворобi Крона [65, 66]. Так, товщина кишкової стiнки в межах 7 мм i бiльше, за даними ультразвукової вiзуалiзацiї, супроводжувалася високим

ризиком хірургічного втручання [65]. Автори рекомендують рутинне використання трансабдомінального УЗД при обстеженні пацієнтів із хворобою Крона на етапі формування підгрупи хворих, які потребують негайної резекції кишечника. У той же час ультразвукова візуалізація не дозволяє здійснювати диференціальну оцінку фіброзних і запальних подій, особливо у випадках наявності мезентеріального ожиріння в пацієнтів із хворобою Крона [64].

Слід зазначити, що стенозування товстої кишки при виразковому коліті виявляється на тлі потовщення й підвищення жорсткості стінки кишки, що суттєво впливає на перистальтику [67, 68]. Це викликає дисфункцію моторики товстої кишки, але часто перебігає при повній відсутності візуалізації макроскопічних і мікроскопічних запальних реакцій [67].

Загалом виявлення нових маркерів візуалізації фіброзу сприятиме прийняттю правильних рішень, що стосуються як терапевтичного, так і хірургічного лікування хворих на ЗЗК. Зрештою, ми перебуваємо на порозі активного використання протифіброзних лікувальних препаратів. Серед них рефенідон і нінтеданіб — малі молекули, здатні пригнічувати фіброз або гальмувати регуляцію ключових механізмів фіброзу. Вони схвалені експертною радою FDA до клінічного застосування при лікуванні ідіопатичного легеневого фіброзу.

Розглянуті методи візуалізації порушень кишкової стінки необхідні для оцінки ефективності протифіброзних препаратів у клініці. Незалежні діагностичні маркери фіброзу й запалення в сукупності дозволять більш точно здійснювати візуалізацію змін кишечника в рамках персоналізованої гастроентерології майбутнього.

Висновки

Молекулярна патофізіологія фібростенозування кишечника включає запально-залежні й запально-незалежні механізми. Більш глибоке розуміння цих механізмів і розвиток досліджень клінічних кінцевих точок для кишкового фіброзу дозволять проводити ефективне тестування нових антифіброзних лікарських засобів у терапії ЗЗК.

Останніми роками були запропоновані багато біомаркерів фіброзу, які пройшли дослідження й первинну перевірку у хворих із запальними захворюваннями кишечника. Однак подальші дослідження, як і раніше, необхідні для підтвердження їх надійності. Це дозволить розробити нові неінвазивні інструменти візуалізації й ефективно проводити ранню діагностику кишкового фіброзу, а отже, і своєчасне виконання оперативних втручань. Крім того, такі дослідження можуть сприяти кращому розумінню можливих зв'язків між запальними захворюваннями кишечника й онкогенезом.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Немає фінансування.

Інформація про внесок кожного автора. Залеський В.М. — концепція і дизайн дослідження; Жайворонук М.М. — аналіз отриманих даних, написання тексту.

References

1. Latella G, Rogler G, Bamias G, et al. Results of the 4th scientific workshop of the ECCO (I): pathophysiology of intestinal fibrosis in IBD. *J Crohns Colitis*. 2014 Oct;8(10):1147-65. doi: 10.1016/j.crohns.2014.03.008.
2. Richter K, Konzack A, Pihlajaniemi T, Heljasvaara R, Kietzmann T. Redox-fibrosis: Impact of TGFβ1 on ROS generators, mediators and functional consequences. *Redox Biol*. 2015 Dec;6:344-352. doi: 10.1016/j.redox.2015.08.015.
3. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis—a common pathway to organ injury and failure. *N Engl J Med*. 2015 Mar 19;372(12):1138-49. doi: 10.1056/NEJMr1300575.
4. Li S, Lu R, Shu L, et al. An integrated map of fibroblastic populations in human colon mucosa and cancer tissues. *Commun Biol*. 2022 Dec 3;5(1):1326. doi: 10.1038/s42003-022-04298-5.
5. Orenstein JM. An ultrastructural pathologist's views on fibroblasts, modified smooth muscle cells, wound healing, stenosing arteriopathies, Kawasaki disease, Dupuytren's contracture, and the stroma of carcinomas. *Ultrastruct Pathol*. 2020 Jan 2;44(1):2-14. doi: 10.1080/01913123.2019.1704332.
6. Tobiume M, Mitsuhashi A, Saijo A, et al. Analysis of the chemotactic factors for tumor-infiltrating fibrocytes and their prognostic significances in lung cancer. *Oncol Lett*. 2022 Sep 30;24(5):417. doi: 10.3892/ol.2022.13537.
7. She ZG, Chang Y, Pang HB, et al. NG2 Proteoglycan Ablation Reduces Foam Cell Formation and Atherogenesis via Decreased Low-Density Lipoprotein Retention by Synthetic Smooth Muscle Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Jan;36(1):49-59. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.306074.
8. Šimková A, Bušek P, Šedo A, Konvalinka J. Molecular recognition of fibroblast activation protein for diagnostic and therapeutic applications. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*. 2020 Jul;1868(7):140409. doi: 10.1016/j.bbapap.2020.140409.
9. Nikoloudaki G. Functions of Matricellular Proteins in Dental Tissues and Their Emerging Roles in Orofacial Tissue Development, Maintenance, and Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 21;22(12):6626. doi: 10.3390/ijms22126626.
10. Huang Z, Zhang Z, Zhou C, Liu L, Huang C. Epithelial-mesenchymal transition: The history, regulatory mechanism, and cancer therapeutic opportunities. *MedComm (2020)*. 2022 May 18;3(2):e144. doi: 10.1002/mco2.144.
11. Wynn T.A., Ramalingam T.R. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat Med*. 2012 Jul 6;18(7):1028-40.
12. Rieder F, Karrasch T, Ben-Horin S, et al. Results of the 2nd scientific workshop of the ECCO (III): basic mechanisms of intestinal healing. *J Crohns Colitis*. 2012 Apr;6(3):373-85. doi: 10.1016/j.crohns.2011.11.009.
13. Matsuda M, Seki E. The liver fibrosis niche: Novel insights into the interplay between fibrosis-composing mesenchymal cells, immune cells, endothelial cells, and extracellular matrix. *Food Chem Toxicol*. 2020 Sep;143:111556. doi: 10.1016/j.fct.2020.111556.
14. Latella G, Sferra R, Specia S, Vetuschi A, Gaudio E. Can we prevent, reduce or reverse intestinal fibrosis in IBD? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 May;17(10):1283-304.
15. Valgio A. *Systemic Fibroinflammatory Disorders*. Switzerland: Springer International Publishing; 2017. 243 p. doi: 10.1007/978-3-319-41349-5.
16. Pottier N, Cauffiez C, Perrais M, Barbry P, Mari B. FibromiRs: translating molecular discoveries into new anti-fibrotic drugs. *Trends Pharmacol Sci*. 2014 Mar;35(3):119-26. doi: 10.1016/j.tips.2014.01.003.
17. Richter K, Kietzmann T. Reactive oxygen species and fibrosis: further evidence of a significant liaison. *Cell Tissue Res*. 2016 Sep;365(3):591-605. doi: 10.1007/s00441-016-2445-3.
18. Ghatak S, Hascall VC, Markwald RR, et al. Transforming growth factor β1 (TGFβ1)-induced CD44V6-NOX4 signaling in pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Biol Chem*. 2017 Jun 23;292(25):10490-10519. doi: 10.1074/jbc.M116.752469.
19. Miao R, Wang L, Chen Z, et al. *Advances in the study of nicotinamide*

- adenine dinucleotide phosphate oxidase in myocardial remodeling. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Nov 3;9:1000578. doi: 10.3389/fcvm.2022.1000578.
20. Sedeek M., Nasrallah R., Touyz R.M., Hébert RL. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and the kidney: friend and foe. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Oct;24(10):1512-8.
21. Estornut C, Milara J, Bayarri MA, Belhadj N, Cortijo J. Targeting Oxidative Stress as a Therapeutic Approach for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Pharmacol.* 2022 Jan 21;12:794997. doi: 10.3389/fphar.2021.794997.
22. Mortezaee K. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase (NOX) and liver fibrosis: A review. *Cell Biochem Funct.* 2018 Aug;36(6):292-302. doi: 10.1002/cbf.3351.
23. Paik YH, Kim J, Aoyama T, De Minicis S, Bataller R, Brenner DA. Role of NADPH oxidases in liver fibrosis. *Antioxid Redox Signal.* 2014 Jun 10;20(17):2854-72. doi: 10.1089/ars.2013.5619.
24. Bernard K, Hecker L, Luckhardt TR, Cheng G, Thannickal VJ. NADPH oxidases in lung health and disease. *Antioxid Redox Signal.* 2014 Jun 10;20(17):2838-53. doi: 10.1089/ars.2013.5608.
25. Papaetis GS. Pioglitazone in diabetic kidney disease: forgotten but not gone. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2022 Aug 8;7:e78-e93. doi: 10.5114/amsad/151046.
26. Cemba M, Grinstein S, Brumell JH. Autophagy proteins are not universally required for phagosome maturation. *Autophagy.* 2016 Sep;12(9):1440-6. doi: 10.1080/15548627.2016.1191724.
27. Radwan MI, Pasha HF, Mohamed RH, Hussien HI, El-Khshab MN. Influence of transforming growth factor- β 1 and tumor necrosis factor- α genes polymorphisms on the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Cytokine.* 2012 Oct;60(1):271-6. doi: 10.1016/j.cyto.2012.05.010.
28. Manickam N, Patel M, Griendling KK, Gorin Y, Barnes JL. RhoA/Rho kinase mediates TGF- β 1-induced kidney myofibroblast activation through Poldip2/Nox4-derived reactive oxygen species. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014 Jul 15;307(2):F159-71. doi: 10.1152/ajprenal.00546.2013.
29. Boudreau HE, Casterline BW, Rada B, Korzeniowska A, Leto TL. Nox4 involvement in TGF- β and SMAD3-driven induction of the epithelial-to-mesenchymal transition and migration of breast epithelial cells. *Free Radic Biol Med.* 2012 Oct 1;53(7):1489-99. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.06.016.
30. Roodnat AW, Callaghan B, Doyle C, et al. Genome-Wide RNA Sequencing of Human Trabecular Meshwork Cells Treated with TGF- β 1: Relevance to Pseudoexfoliation Glaucoma. *Biomolecules.* 2022 Nov 15;12(11):1693. doi: 10.3390/biom12111693.
31. Sato K, Hirano I, Sekine H, et al. An immortalized cell line derived from renal erythropoietin-producing (REP) cells demonstrates their potential to transform into myofibroblasts. *Sci Rep.* 2019 Aug 2;9(1):11254. doi: 10.1038/s41598-019-47766-5.
32. Xu X, Tan X, Tampe B, Sanchez E, Zeisberg M, Zeisberg EM. Snail Is a Direct Target of Hypoxia-inducible Factor 1 α (HIF1 α) in Hypoxia-induced Endothelial to Mesenchymal Transition of Human Coronary Endothelial Cells. *J Biol Chem.* 2015 Jul 3;290(27):16653-64. doi: 10.1074/jbc.M115.636944.
33. Huang P, Gu XJ, Huang MY, Tan JH, Wang J. Down-regulation of LINC00667 hinders renal tubular epithelial cell apoptosis and fibrosis through miR-34c. *Clin Transl Oncol.* 2021 Mar;23(3):572-581. doi: 10.1007/s12094-020-02451-2.
34. Chen SL, Zheng MH, Shi KQ, Yang T, Chen YP. A new strategy for treatment of liver fibrosis: letting MicroRNAs do the job. *BioDrugs.* 2013 Feb;27(1):25-34. doi: 10.1007/s40259-012-0005-2.
35. Cui RR, Li SJ, Liu LJ, et al. MicroRNA-204 regulates vascular smooth muscle cell calcification in vitro and in vivo. *Cardiovasc Res.* 2012 Nov 1;96(2):320-9. doi: 10.1093/cvr/cvs258.
36. Nagao M, Lyu Q, Zhao Q, et al. Coronary Disease-Associated Gene TCF21 Inhibits Smooth Muscle Cell Differentiation by Blocking the Myocardin-Serum Response Factor Pathway. *Circ Res.* 2020 Feb 14;126(4):517-529. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315968.
37. Nijhuis A, Biancheri P, Lewis A, et al. In Crohn's disease fibrosis-reduced expression of the miR-29 family enhances collagen expression in intestinal fibroblasts. *Clin Sci (Lond).* 2014 Sep;127(5):341-50. doi: 10.1042/CS20140048.
38. Bian EB, Li J, Zhao B. miR-29, a potential therapeutic target for liver fibrosis. *Gene.* 2014 Jul 10;544(2):259-60. doi: 10.1016/j.gene.2014.04.076.
39. Chen J, Yu Y, Li S, et al. MicroRNA-30a ameliorates hepatic fibrosis by inhibiting Beclin1-mediated autophagy. *J Cell Mol Med.* 2017 Dec;21(12):3679-3692. doi: 10.1111/jcmm.13278.
40. Irungbam K, Roderfeld M, Glimm H, et al. Cholestasis impairs hepatic lipid storage via AMPK and CREB signaling in hepatitis B virus surface protein transgenic mice. *Lab Invest.* 2020 Nov;100(11):1411-1424. doi: 10.1038/s41374-020-0457-9.
41. Yu X, Elfimova N, Müller M, et al. Autophagy-Related Activation of Hepatic Stellate Cells Reduces Cellular miR-29a by Promoting Its Vesicular Secretion. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2022;13(6):1701-1716. doi: 10.1016/j.jcmgh.2022.02.013.
42. Bhattacharyya S, Kelley K, Melichian DS, et al. Toll-like receptor 4 signaling augments transforming growth factor- β responses: a novel mechanism for maintaining and amplifying fibrosis in scleroderma. *Am J Pathol.* 2013 Jan;182(1):192-205. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.09.007.
43. Feki S, Bouzid D, Abida O, et al. Genetic association and phenotypic correlation of TLR4 but not NOD2 variants with Tunisian inflammatory bowel disease. *J Dig Dis.* 2017 Nov;18(11):625-633. doi: 10.1111/1751-2980.12552.
44. Yang J, Zhou CZ, Zhu R, et al. miR-200b-containing microvesicles attenuate experimental colitis associated intestinal fibrosis by inhibiting epithelial-mesenchymal transition. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Dec;32(12):1966-1974. doi: 10.1111/jgh.13797.
45. Radford SJ, Taylor S, Moran G. Ultrasound use to assess Crohn's disease in the UK: a survey of British Society of Gastroenterology Inflammatory Bowel Disease Group members. *Frontline Gastroenterol.* 2022 Jan 18;13(6):471-476. doi: 10.1136/flgastro-2021-102065.
46. Pariente B, Mary JY, Danese S, et al. Development of the Limann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2015 Jan;148(1):52-63.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.09.015.
47. Ordás I, Rimola J, Rodriguez S, et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2014 Feb;146(2):374-82.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.055.
48. Rimola J, Torres J, Kumar S, Taylor SA, Kucharzik T. Recent advances in clinical practice: advances in cross-sectional imaging in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2022 Dec;71(12):2587-2597. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326562.
49. Coelho R, Ribeiro H, Maconi G. Bowel Thickening in Crohn's Disease: Fibrosis or Inflammation? Diagnostic Ultrasound Imaging Tools. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Jan;23(1):23-34. doi: 10.1097/MIB.0000000000000997.
50. Nylund K, Jirik R, Mezl M, et al. Quantitative contrast-enhanced ultrasound comparison between inflammatory and fibrotic lesions in patients with Crohn's disease. *Ultrasound Med Biol.* 2013 Jul;39(7):1197-206. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2013.01.020.
51. Pescatori LC, Mauri G, Savarino E, Pastorelli L, Vecchi M, Sconfienza LM. Bowel Sonoelastography in Patients with Crohn's Disease: A Systematic Review. *Ultrasound Med Biol.* 2018 Feb;44(2):297-302. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2017.10.004.
52. Greenup AJ, Bressler B, Rosenfeld G. Medical Imaging in Small Bowel Crohn's Disease-Computer Tomography Enterography, Magnetic Resonance

Enterography, and Ultrasound: "Which One Is the Best for What?". *Inflamm Bowel Dis.* 2016 May;22(5):1246-61. doi: 10.1097/MIB.0000000000000727.

53. Baumgart DC, Müller HP, Gritter U, et al. US-based Real-time Elastography for the Detection of Fibrotic Gut Tissue in Patients with Stricture Crohn Disease. *Radiology.* 2015 Jun;275(3):889-99. doi: 10.1148/radiol.14141929.

54. Dillman JR, Stidham RW, Higgins PD, Moons DS, Johnson LA, Rubin JM. US elastography-derived shear wave velocity helps distinguish acutely inflamed from fibrotic bowel in a Crohn disease animal model. *Radiology.* 2013 Jun;267(3):757-66. doi: 10.1148/radiol.13121775.

55. Fraquelli M, Branchi F, Cribiù FM, et al. The Role of Ultrasound Elasticity Imaging in Predicting Ileal Fibrosis in Crohn's Disease Patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Nov;21(11):2605-12. doi: 10.1097/MIB.0000000000000536.

56. Vieujean S, Hu S, Bequet E, et al. Potential Role of Epithelial Endoplasmic Reticulum Stress and Anterior Gradient Protein 2 Homologue in Crohn's Disease Fibrosis. *J Crohns Colitis.* 2021 Oct 7;15(10):1737-1750. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijab061.

57. Rieder F, Latella G, Magro F, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Prediction, Diagnosis and Management of Fibrostenosing Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2016 Aug;10(8):873-85. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijw055.

58. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon.* 2018 Feb;64(2):20-57. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001.

59. Rimola J, Planell N, Rodríguez S, et al. Characterization of inflammation and fibrosis in Crohn's disease lesions by magnetic resonance imaging. *Am J Gastroenterol.* 2015 Mar;110(3):432-40. doi: 10.1038/ajg.2014.424.

60. Bettenworth D, Nowacki TM, Cordes F, Buerke B, Lenze F. Assessment of stricturing Crohn's disease: Current clinical practice and future avenues. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 21;22(3):1008-16. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1008.

61. Ippolito D, Lombardi S, Talei Franzesi C, et al. Dynamic Contrast-

Enhanced MR with Quantitative Perfusion Analysis of Small Bowel in Vascular Assessment between Inflammatory and Fibrotic Lesions in Crohn's Disease: A Feasibility Study. *Contrast Media Mol Imaging.* 2019 Feb 4;2019:1767620. doi: 10.1155/2019/1767620.

62. Catalano OA, Rosen BR, Sahani DV, et al. Clinical impact of PET/MR imaging in patients with cancer undergoing same-day PET/CT: initial experience in 134 patients--a hypothesis-generating exploratory study. *Radiology.* 2013 Dec;269(3):857-69. doi: 10.1148/radiol.13131306.

63. Catalano OA, Gee MS, Nicolai E, et al. Evaluation of Quantitative PET/MR Enterography Biomarkers for Discrimination of Inflammatory Strictures from Fibrotic Strictures in Crohn Disease. *Radiology.* 2016 Mar;278(3):792-800. doi: 10.1148/radiol.2015150566.

64. Pellino G, Pallante P, Selvaggi F. Novel biomarkers of fibrosis in Crohn's disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2016 Aug 15;7(3):266-75. doi: 10.4291/wjgp.v7.i3.266.

65. Macedo CP, Sarmiento Costa M, et al. Role of Intestinal Ultrasound in the Evaluation of Postsurgical Recurrence in Crohn's Disease: Correlation with Endoscopic Findings. *GE Port J Gastroenterol.* 2021 Aug 12;29(3):178-186. doi: 10.1159/000517999.

66. Kang EA, Jang J, Choi CH, et al. Development of a Clinical and Genetic Prediction Model for Early Intestinal Resection in Patients with Crohn's Disease: Results from the IMPACT Study. *J Clin Med.* 2021 Feb 7;10(4):633. doi: 10.3390/jcm10040633.

67. Gordon IO, Agrawal N, Willis E, et al. Fibrosis in ulcerative colitis is directly linked to severity and chronicity of mucosal inflammation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Apr;47(7):922-939. doi: 10.1111/apt.14526.

68. Wang J, Lin S, Brown JM, van Wagoner D, Focchi C, Rieder F. Novel mechanisms and clinical trial endpoints in intestinal fibrosis. *Immunol Rev.* 2021 Jul;302(1):211-227. doi: 10.1111/imr.12974.

Отримано/Received 02.11.2022

Рецензовано/Revised 13.11.2022

Прийнято до друку/Accepted 20.11.2022 ■

Information about authors

M.M. Zhayvoronok, postgraduate student of the Department of Nuclear Medicine, Radiation Oncology and Radiation Safety of Shupyk National Healthcare University of Ukraine. Doctor of ultrasound diagnostics of Medical Scientific and Practical Association "MedBud", Kyiv, Ukraine; e-mail: zhayvoronok.m@ukr.net; contact phone: +380677368078; <https://orcid.org/0000-0001-9237-1412>; <https://scholar.google.com.ua/citations?user=aDm6CpYAAAAJ&hl=uk>

V. N. Zalesky, MD, PhD, senior cardiologist, senior researcher, research analyst, SI "National Scientific Center "N.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: radger@ukr.net

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Funding information. Has no funding.

Authors' contribution. Zalesky V.M. — study concept and design; Zhayvoronok M.M. — analysis of the received data, writing the text.

M.M. Zhayvoronok^{1,2}, V.N. Zalesky³

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Medical Scientific and Practical Association "MedBud", Kyiv, Ukraine

³ State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Intestinal fibrogenesis in inflammatory intestinal disorders

Abstract. The article deals with chronic inflammatory processes of the intestines and their complications that contribute to the gradual accumulation of deep transmural lesions of the intestinal wall, including narrowings, development of obstruction, abscesses, and fistulas. Both inflammatory bowel diseases and their chronic complications lead to the onset of diarrhea, abdominal pain, anemia caused by intestinal pathology. Detecting the disease activity and complications severity is of crucial importance in the treatment intensity at early and later stages of the illness and when monitoring treatment measures effectiveness. The main

molecular mediators of fibrogenesis are studied in the article, the results of development of intestinal fibrosis visualization technologies are summarized, possibilities for expanding the quantitative magnetic resonance imaging, computed tomography, ultrasound and encouraging potential of non-invasive elastography methods are discussed.

Keywords: intestinal fibrosis; Crohn's disease; ulcerative colitis; molecular mechanisms; biomarkers; imaging methods; magnetic resonance imaging; computed tomography; ultrasound; elastography