

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО**

ФЕРКО МАРІЯ РОМАНІВНА

УДК 616.36–004+616.12–003.341.1)–02:616.361/.362]–08

**ХАРАКТЕРИСТИКА СИНТРОПІЧНИХ КОМОРБІДНИХ
ПОЗАПЕЧІНКОВИХ УРАЖЕНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ВАЖКОСТІ
ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ;
ПРИНЦИПИ ЇХ ЛІКУВАННЯ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Львів – 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Абрагамович Орест Остапович,
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького МОЗ України,
завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Катеренчук Іван Петрович,
Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія»
МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої
медицини № 2 з професійними хворобами;

доктор медичних наук, професор
Кравчун Павло Григорович,
Харківський національний медичний університет
МОЗ України, завідувач кафедри внутрішньої
медицини № 2 і клінічної імунології та алергології

Захист відбудеться « 16 » лютого 2017 р. о 12.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України за адресою: 79000, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6.

Автореферат розісланий « 14 » січня 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г. В. Світлик

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Увага клініцистів до синтропічної коморбідності серед хворих терапевтичного профілю у всьому світі й в Україні зокрема зумовлена щораз частішим одночасним патогенним впливом багатьох шкідливих чинників, у тому числі довкілля, які спричинюють ураження різних органів і систем, «омолодженням» та збільшенням кількості випадків виникнення комбінованих чи поєднаних хвороб, здатних до хронізації, тенденцією до постаріння населення з властивою йому поліморбідністю. Це робить її не лише медичною, а й соціальною проблемою (Пузырев В. П., 2008; Кравчун П. Г., 2011; Абрагамович М. О., 2013).

Цироз печінки (ЦП), з огляду на його поширення і зростання захворюваності серед молодого працездатного населення, а також визнання найчастішою причиною летальності серед непухлинних захворювань органів травлення, є особливо актуальною проблемою сучасної клінічної медицини (Подымова С. Д., 2007; Катеренчук І. П., 2012; Kim K. M., 2016). Поширення ЦП та смертність від нього різняться в різних країнах і виявляють тенденцію до збільшення. Так, у США за останнє десятиріччя частота цирозів зросла на 10,0–15,0 %, а в деяких розвинутих країнах Європи (Франція, Німеччина, Швеція) – більш ніж удвічі, рівень смертності коливається від 8,0 до 80,0 випадків померлих на 100 тис. населення відповідно (Шифф Ю. Р., 2012; Самогальська О. Є., 2013). В Україні захворюваність на ЦП зросла на 75,6 % (Бабак О. Я., 2009; Ткач С. М., 2012), а рівень смертності коливається від 16,0 випадків померлих на 100 тис. населення у Запорізькій області до 44,1 – у Дніпропетровській та Одеській областях (Чепелевська Л. А., 2015).

ЦП розглядають як хронічне дифузне з наростанням важкості захворювання печінки, що проявляється структурною перебудовою її паренхіми у вигляді вузликової трансформації та фіброзу внаслідок некрозу гепатоцитів, появою шунтів між портальною і центральними венами в обхід гепатоцитів та виникненням печінкової недостатності й портальної гіпертензії (ПГ) – ключового патогенетичного чинника (Харченко Н. В., 2007; Радченко О. М., 2010; Гарбузенко Д. В., 2016).

Відомо, що ЦП не обмежується лише гепатобілярною системою, а поширюється й на інші органи та системи. Тому його розглядають як цирозну хворобу (Абрагамович М. О., 2016) із втягненням у патологічний процес різних органів і систем організму, трактованих як синтропічні коморбідні ураження, які здебільшого стають причиною тимчасового, а згодом стійкого порушення працездатності, інвалідизації, а часто – й смерті хворого (Бабак О. Я., 2011; Катеренчук І. П., 2012; Абрагамович О. О., 2015).

Сьогодні передчасно вважати, що проблему лікування хворих на ЦП вирішено. Фрагментарність інформації, отриманої за допомогою різних експериментальних моделей і в клінічних умовах, неврахування патогенетичних механізмів виникнення ПГ, її важкості, а також позапечінкових синтропічних коморбідних уражень інших органів та систем, різних варіантів їх моно-, коморбідних комбінацій та поєднань залежно від неї не дає змоги ефективно вплинути на лікування таких пацієнтів, поліпшення якості їхнього життя (Передерий В. Г., 2008; Ткач С. М., 2009; Радченко О. М., 2010; Федяк І. О., 2015).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Стан гепатобіліарної системи у хворих терапевтичного профілю» (номер державної реєстрації 012u000160), співвиконавцем якої є здобувач.

Мета дослідження. Удосконалити принципи лікування хворих на цироз печінки на основі результатів характеристики синтропічних коморбідних позапечінкових уражень залежно від важкості портальної гіпертензії.

Завдання дослідження.

1. Діагностувати ураження інших органів та систем у хворих на цироз печінки.
2. Стратифікувати коморбідні позапечінкові ураження на синтропічні та супутні.
3. Визначити ступені важкості портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки.
4. З'ясувати деякі патогенетичні механізми портальної гіпертензії з урахуванням ступенів її важкості.
5. Охарактеризувати синтропічні моно- та коморбідні позапечінкові ураження залежно від важкості портальної гіпертензії.
6. Удосконалити принципи комплексного лікування хворих на цироз печінки з урахуванням патогенетичних особливостей важкості портальної гіпертензії та залежних від неї синтропічних коморбідних позапечінкових уражень.

Об'єкт дослідження – синтропічні коморбідні позапечінкові ураження залежно від важкості ПГ у хворих на ЦП.

Предмет дослідження – клінічно-лабораторні та інструментальні показники стану печінки, позапечінкові синтропічні коморбідні ураження, ступені важкості ПГ, патогенетичні механізми виникнення ПГ з урахуванням її важкості, характер і частота позапечінкових синтропічних ко- та поліморбідних уражень інших органів і систем залежно від важкості ПГ, оптимізоване диференційоване комплексне лікування хворих на ЦП і його ефективність.

Методи дослідження. Клінічні: опитування, об'єктивний огляд (загальний і за системами). Лабораторні (дослідження у крові): окрім рутинних, серологічні маркери гепатитів В і С, аналіз автоантитіл людини класу Ig G до 14 антигенів, дослідження газового складу венозної крові, а також маркерів ендотеліальної дисфункції (рівнів ендотеліну-1 (Е-1), циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ)), прозапального цитокіну (туморнекротизувальний фактор α (ТНФ α)), показників ренін-альдостеронової системи (ренін, альдостерон) і натрійуретичного пептиду, креатиніну та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Інструментальні: окрім рутинних, ультразвукове та рентгенологічне денситометричні дослідження, пульсоксиметрія, спіропневмотахометрія, електрокардіографія (ЕКГ), ехокардіографія (Ехо-КГ), добове моніторування артеріального тиску (ДМАТ), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, ультразвукове доплерофлоуметричне обстеження (УЗДФМО) судин черевної порожнини, езофагогастродуоденофіброскопія, колонофіброскопія, варіабельність серцевого ритму (BCP). Для оцінки якості життя хворих застосовували анкету-опитувальник MOS 36-Item Short-Form Health Survey.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше з позиції інтерніста комплексно діагностовано всі позапечінкові ураження у хворих на ЦП з подальшою їх стратифікацією на синтропічні та супутні, завдяки чому в лікувальний комплекс уведено етіотропні та/або патогенетично обґрунтовані лікарські засоби.

Уперше, з використанням модифікованого нами протоколу УЗДФМО судин черевної порожнини за запатентованою методикою (Пат. 73518 Україна, МПК А 61 В 8/06, А 61 В 10/00) та створеної сайтової програми «ГепатоПорт» (<http://hepatoport16mb.com>), здійснено успішну діагностику ПГ I ступеня у 122 пацієнтів (50,8 %), ПГ II ступеня – у 57 пацієнтів (23,8 %), ПГ III ступеня – у 61 пацієнта (25,4 %) з ЦП.

Вперше з'ясовано вплив вегетативної нервової системи (ВНС) на патогенетичні механізми виникнення і наростання важкості ПГ у пацієнтів із ЦП та доведено переважаючий вплив симпатичного відділу ВНС над парасимпатичним із прямо пропорційним зростанням нейрогуморальних впливів відповідно до важкості ПГ внаслідок порушення регуляції судинного тону та дисбалансу гуморальних факторів. Встановлено достовірно ($p < 0,05$) вищий вміст Е-1 ($7,9 \pm 2,1$ нг/мл), цГМФ ($79,9 \pm 3,9$ нмоль/мл), ТНФ α ($40,3 \pm 6,5$ пг/мл), реніну ($172,7 \pm 21,4$ мкМЕ/мл), альдостерону ($422,1 \pm 40,3$ пг/мл) і натрійуретичного пептиду ($668,8 \pm 83,0$ нг/кмоль) у плазмі крові хворих із ПГ порівняно з референтними значеннями, а також достовірно ($p < 0,05$) збільшення рівнів гуморально-метаболических чинників із наростанням ступеня важкості ПГ, що призводить до активації каскаду реакцій, унаслідок чого настає гіперпродукція оксиду азоту з патологічною реакцією рецепторів судин до впливу вазоконстрикторів та порушенням перфузії печінки, її функцій, які є критеріями для обґрунтування модифікації лікування хворих на ЦП.

Уперше доведено, що частота всіх мономорбідних позапечінкових синтропічних уражень у хворих на ЦП достовірно ($p < 0,05$) зменшується з наростанням важкості ПГ, а коморбідних – збільшується ($p < 0,05$). Це дає змогу розглядати їх як чинники, що здатні ускладнити перебіг хвороби, визначити тактику лікування, прогноз його ефективності та якості життя пацієнтів. Так, мономорбідні позапечінкові синтропічні ураження систем є у 27,5 % хворих із ПГ I ступеня важкості, а коморбідні – у 60,0 %, із яких найчастіше виявляються захворювання систем травлення і кровотворення (у 56,6 %); серед варіантів моно-, комбінованих і/або поєднаних синтропічних уражень мономорбідні нозології є у 5,4 % пацієнтів, комбіновані і/або поєднані – у 51,4 %, із яких найчастіше виявляються варикозно розширені вени стравоходу (ВРВС) I ступеня і остеопенія (у 50,0 %). Мономорбідні позапечінкові синтропічні ураження систем є у 3,5 % пацієнтів із ПГ II ступеня важкості, коморбідні – у 96,5 %, із яких найчастіше виявляються захворювання систем травлення і кістково-суглобової (у 91,7 %), й у стількох же випадках нервової і кістково-суглобової; серед варіантів моно-, комбінованих і/або поєднаних синтропічних уражень мономорбідні нозології є у 2,7 % хворих, комбіновані і/або поєднані – у 89,2 %, із яких найчастіше виявляються телеангіоектазія і жовтяниця (у 64,9 %), й у стількох же випадках голова медузи та жовтяниця. Коморбідні позапечінкові синтропічні ураження є у 100,0 % пацієнтів із ПГ III ступеня важкості, із яких найчастіше виявляються захворювання систем травлення і кістково-

суглобової, або системи кровотворення, або нервової системи, або шкіри, її придатків, видимих слизових оболонок, й у стількох же випадках – кістково-суглобової і кровообігу, або дихальної системи, або системи кровотворення, або нервової системи, або шкіри, її придатків, видимих слизових оболонок; серед варіантів комбінованих і/або поєднаних синтропічних нозологій найчастіше виявляються жовтяниця і ВРВС I ступеня (у 90,2 %).

Уперше обґрунтовано доцільність призначення модифікованого індивідуалізованого комплексного етапного лікування хворих на ЦП з урахуванням результатів досліджених нами патогенетичних особливостей важкості ПГ та залежних від неї синтропічних коморбідних позапечінкових уражень. Так, до лікувального комплексу хворих на ЦП з ПГ I ступеня важкості необхідно включати неселективні β -блокатори (карведілол 6,25 мг – по 1 табл. раз на день), з ПГ II ступеня важкості – антагоністи рецепторів до ангіотензину II (валсартан 40,0 мг – по 1 табл. раз на день) та антагоністи альдостерону (спіронолактон 50,0 мг – по 1 табл. двічі на день); з ПГ III ступеня важкості – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприл 5,0 мг – по 1 табл. раз на день), інгібітори фосфодіестерази (пентоксифілін 100,0 мг – по 1 табл. двічі на день) та антагоністи альдостерону (спіронолактон 100,0 мг – по 1 табл. двічі на день).

Уперше доведено ефективність комплексного патогенетично обґрунтованого індивідуалізованого етапного лікування хворих на ЦП. Добрий результат лікування достовірно частіше ($p < 0,05$) отримували серед пацієнтів, яких лікували за модифікованою нами методикою (дослідна група), на відміну від тих пацієнтів, кого лікували за загальноприйнятою методикою (контрольна група) (63,2 % проти 40,4 %), а задовільний і поганий результат – достовірно ($p < 0,05$) менше (18,4 % проти 27,9 % та 18,4 % проти 31,7 % відповідно). Модифіковане нами лікування хворих на ЦП дає змогу підвищити його ефективність на 13,3 % ($p < 0,05$) та покращити якість життя пацієнтів, що підтверджується достовірним ($p < 0,05$) покращенням показників фізичних і психологічних компонентів здоров'я, оцінених за допомогою анкети-опитувальника MOS 36-Item Short-Form Health Survey.

Практичне значення отриманих результатів. За результатами дослідження розроблено і впроваджено в клінічну практику спосіб діагностики, за допомогою якого обґрунтовано доцільність використання у хворих на ЦП в діагностичному алгоритмі комплексу клінічно-лабораторних та інструментальних методів обстеження стану шкіри, її придатків, видимих слизових оболонок, систем кістково-суглобової, дихальної, кровообігу, кровотворення, травлення, сечовидільної і статеві, а також нервової з метою виявлення синтропічних коморбідних уражень інших органів і систем (Пат. 86349 України, МПК А 61 В 10/00, G 01 N 33/48).

Для діагностики ПГ у хворих на ЦП рекомендовано застосовувати модифікований нами протокол УЗДФМО судин черевної порожнини (Пат. 73518 Україна, МПК А 61 В 8/06, А 61 В 10/00) і сайтову програму «ГепатоПорт» (<http://hepatoport16mb.com>). Верифікація важкості ПГ у хворих на ЦП вимагає дослідження рівнів концентрації Е-1, цГМФ, ТНФ α , реніну, альдостерону, натрійуретичного пептиду в плазмі крові, а також оцінки стану ВНС (Пат. 73615 Україна, МПК А 61 В 5/00, А 61 В 5/0205, А 61 В 8/00), які беруть участь у

патогенезі ПГ та є показаннями для призначення патогенетично обґрунтованого лікування.

Діагностуючи позапечінкові синтропічні ураження інших органів і систем, їх ускладнень, слід брати до уваги, що частота всіх мономорбідних уражень – достовірно ($p < 0,05$) зменшується, а коморбідних – збільшується ($p < 0,05$) з наростанням важкості ПГ. Доведено доцільність комплексного лікування хворих на ЦП з урахуванням патогенетичних особливостей важкості ПГ та залежних від неї синтропічних коморбідних позапечінкових уражень. До лікувального комплексу хворих на ЦП з ПГ I ступеня важкості треба включати неселективні β -блокатори, з ПГ II ступеня важкості – антагоністи рецепторів до ангіотензину II й антагоністи альдостерону, з ПГ III ступеня важкості – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, інгібітори фосфодіестерази й антагоністи альдостерону.

Результати дисертаційної роботи впроваджено у діагностично-лікувальний процес гастроентерологічного, ревматологічного, нефрологічного і терапевтичного відділень Львівської обласної клінічної лікарні, Центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківська, 5-ї міської клінічної лікарні м. Полтави, навчально-науково-педагогічного комплексу «Університетська клініка ХНМУ» м. Харкова, у педагогічний процес підготовки студентів Національного медичного університету імені О. О. Богомольця м. Києва, що підтверджено 54 актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно проаналізувала сучасну літературу за темою дисертації, здійснила патентно-інформаційний пошук, обґрунтувала актуальність теми, визначила мету та сформулювала завдання дослідження. Дисертант безпосередньо брала участь у клінічному обстеженні хворих та спостереженні за їх станом під час лікування, формувала дослідні групи, самостійно провела статистичну обробку отриманих результатів, обґрунтувала висновки, розробила практичні рекомендації, забезпечила їх впровадження у практику, підготувала та опублікувала наукові статті за результатами досліджень, власноручно написала дисертацію та автореферат. Запозичення ідей і розробок співавторів публікацій не було.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на науково-практичних конференціях «Сучасні наукові дослідження представників медичної науки – прогрес медицини майбутнього» (м. Київ, 2016 р.), «Science and Education» (Munich, Germany, 2016), «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» (м. Одеса, 2016 р.), «Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики» (м. Дніпропетровськ, 2016 р.), «Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні» (м. Дніпропетровськ, 2013 р.), «Проблеми, досягнення, перспективи медичних наук» (м. Одеса, 2012 р.), «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів» (м. Тернопіль, 2012 р.), «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI столітті» (м. Львів, 2013 р.), «Медична наука та практика на сучасному історичному етапі» (м. Київ, 2013 р.), «Медицина XXI століття» (м. Харків, 2012 р.), «Сучасні чинники розвитку медичних наук» (м. Львів, 2012 р.), а також на XIV Конгресі Світової федерації Українських лікарських товариств (м. Львів, 2012 р.).

Дисертаційна робота апробована на спільному засіданні кафедр внутрішньої медицини № 1, пропедевтики внутрішньої медицини № 1 і кафедри сімейної медицини ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 29 друкованих наукових праць, із яких – 12 статей у фахових виданнях України (5 із них включено до міжнародних наукометричних баз), 1 – у закордонному науковому періодичному виданні), 3 патенти на корисну модель, 13 тез доповідей у матеріалах конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 260 сторінках комп'ютерного набору (з них 145 сторінок основного змісту), складається зі вступу, огляду літератури, методологічних принципів і методик досліджень, загальної клінічної характеристики хворих, шести розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (214 найменувань, з яких 84 кирилицею і 131 латиницею) та додатків. Робота містить 38 таблиць і 44 рисунки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали, методологія та методи досліджень. Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження згідно з принципами Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідними законами України в дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією за наявності ЦП (діагноз верифікували згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) включили 240 пацієнтів, серед яких переважали чоловіки (72,9 %) працездатного (53,7 % середнього і 28,8 % зрілого) віку, більшість із яких були непрацюючими (52,5 %) та інвалідами (18,4 %), що перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні у створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та гастроентерологічного відділення Львівської обласної клінічної лікарні Львівському обласному гепатологічному центрі.

Діагностику уражень шкіри, її придатків, видимих слизових оболонок проведено відповідно до наказу МОЗ України № 286 від 07.06.2004 р. «Про вдосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України». Кістково-суглобову систему обстежували згідно з наказом МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія». З метою оцінки структурно-функціонального стану кісткової тканини здійснено денситометричне дослідження п'яткової кістки за допомогою ультразвукового кісткового денситометра SONOST – 2000 (фірми OsteoSys Co., Ltd, Korea), рентгеноморфометричні вимірювання – за допомогою методу рентгеностеоденситометрії кисті з використанням програми «АРМ-Остеолог». Ураження дихальної системи верифікували згідно з наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія». Окрім рутинних

методик, застосовували дослідження газового складу крові на приладі «Аналізатор кислотно-основної рівноваги крові ЕЦ-60» (фірми Кверта-Мед, Україна), насичення артеріального гемоглобіну киснем визначали за допомогою пульсоксиметра NANOX есо (фірми MedLab, Німеччина), функцію зовнішнього дихання – за допомогою портативного комп'ютерного спірометра Alfa 6000 (фірми Vitalograph, США). Діагностику уражень системи кровообігу проведено згідно з наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія», зокрема з використанням ЕКГ, Ехо-КГ та ДМАТ за допомогою апарата АВРМ-04 (фірми Meditech, Угорщина). Ураження системи кровотворення діагностували за загальноприйнятою методикою відповідно до наказу МОЗ України № 647 від 30.06.2010 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія». Систему травлення обстежували згідно з наказом МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія». Окрім рутинних методик, застосовували також езофагогастроуденофіброскопію ендоскопом GIF type D (фірми Olympus, Японія) та колонофіброскопію ендоскопом Pentax FC 38 LW (фірми Pentax, Японія). Для верифікації уражень сечовидільної і статеві систем, окрім рутинних методик, які проведено згідно з наказом МОЗ України № 280 від 11.05.2011 р. «Про затвердження стандарту та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Нефрологія», використано рекомендації та критерії International Ascites Club. Ураження нервової системи вивчали згідно з наказом МОЗ України № 487 від 17.08.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Неврологія»; з метою верифікації і з'ясування ступеня важкості печінкової енцефалопатії (ПЕ) застосовували психометричний тест зв'язку чисел (тест Х. Рейтана). Ендокринну систему обстежували відповідно до наказу МОЗ України № 609 від 01.10.2007 р. «Про вдосконалення ендокринологічної допомоги населенню України» (завдання 1).

З метою страфікації діагностованих коморбідних позапечінкових уражень на синтропічні та супутні усіх рандомізованих пацієнтів розподілено за важкістю ЦП (критерії С. G. Child – R. N. Pugh): до групи компенсованого ЦП (клас А) увійшли 104 хворі (43,3 %), субкомпенсованого (клас В) – 71 (29,6 %), декомпенсованого (клас С) – 65 (27,1 %). Вивчивши наявність всіх позапечінкових уражень у цих хворих, ми виокремили ураження, частота яких достовірно збільшувалася ($p < 0,05$) з наростанням важкості ЦП за С. G. Child – R. N. Pugh, і визначили їх як синтропічні, що мають спільні з цирозом причину і/або патогенетичні механізми; всі інші ураження трактували як супутні (завдання 2).

З метою діагностики ПГ та верифікації її ступенів важкості (завдання 3) проведено УЗДФМО судин черевної порожнини за допомогою діагностичного приладу Acuson computed sonography 128 XP/10 ART з мультичастотними датчиками із частотою: С – 3,5 МГц; L – 7–10 МГц та V – 4 МГц за запатентованою нами методикою (Пат. 73518 Україна, МПК А 61 В 8/06 А 61 В 10/00). Методика передбачає отримання інформації про такі показники: аномальний

(гепатофугальний) потік кровоплину у ворітній та селезінковій венах (у нормі гепатопетальний потік кровоплину), реканалізацію пупкової вени (у нормі не спостерігається), асцит (у нормі не спостерігається), спленомегалію (у нормі не спостерігається); діаметр ворітної вени (у нормі $\leq 1,3$ см), печінкової артерії (у нормі $\leq 0,5$ см), селезінкових вени та артерії (у нормі $\leq 0,7$ і $\leq 0,5$ см відповідно); лінійну швидкість кровоплину у реканалізованій пупковій вені (у нормі не спостерігається), лінійну швидкість кровоплину у ворітній вені (у нормі ≥ 15 см/с), максимальну (пікову) систолічну швидкість кровоплину в печінковій артерії (у нормі ≤ 40 см/с), кінцеву діастолічну швидкість кровоплину в печінковій артерії (у нормі ≤ 17 см/с), лінійну швидкість кровоплину в селезінковій вені (у нормі ≥ 20 см/с), максимальну (пікову) систолічну швидкість кровоплину в селезінковій артерії (у нормі ≤ 50 см/с), кінцеву діастолічну швидкість кровоплину в селезінковій артерії (у нормі ≤ 20 см/с); об'ємну швидкість кровоплину в реканалізованій пупковій вені (у нормі не спостерігається), об'ємну швидкість кровоплину в ворітній вені (у нормі $\geq 1150,0$ мл/хв.), об'ємну швидкість кровоплину в печінковій артерії (у нормі $\leq 300,0$ мл/хв.), об'ємну швидкість кровоплину в селезінковій вені та об'ємну швидкість кровоплину в селезінковій артерії (у нормі $\leq 300,0$ і $450,0$ мл/хв відповідно), індекс застою портальної системи (у нормі $\leq 0,05$), ворітно-селезінковий венозний індекс (у нормі $\geq 3,5$), печінково-селезінковий артеріальний індекс (у нормі $\leq 50,0$ %), індекс резистентності печінкової артерії (у нормі $\leq 0,61$), індекс резистентності селезінкової артерії (у нормі $\leq 0,61$) та індекс негативного об'ємного кровоплину (у нормі не спостерігається). На підставі цих показників методом градації та зсумування визначаємо коефіцієнт ПГ (КПГ), згідно з яким діагностуємо ступінь важкості ПГ: 0 ступінь важкості – КПГ 0–1 бала; I ступінь важкості – КПГ 2–9 балів; II ступінь важкості – КПГ 10–25 балів; III ступінь важкості – КПГ 26–41 бал. Позаяк для діагностики ступеня важкості ПГ необхідно обчислити велику кількість математичних формул, що потребує значної затрати часу, ми створили сайтову програму «ГепатоПорт» (<http://hepatoport16mb.com>), яка передбачає введення, архівування первинної та поточної інформації про хворих на ЦП, обчислення КПГ та визначення ступеня важкості ПГ. Згідно з результатами неінвазивного УЗДФМО судин черевної порожнини та сайтової програми «ГепатоПорт», усіх хворих стратифіковано на три групи: до першої з ПГ I ступеня важкості увійшли 122 особи (33 жінки (27,0 %) і 89 чоловіків (73,0 %)), до другої з ПГ II ступеня важкості – 57 хворих (14 жінок (24,6 %) і 43 чоловіки (75,4 %)), до третьої групи з ПГ III ступеня важкості – 61 пацієнт (18 жінок (29,5 %) і 43 чоловіки (70,5 %)).

Для з'ясування деяких патогенетичних механізмів ПГ з урахуванням ступенів її важкості у хворих на ЦП (завдання 4) обстежено стан ВНС за запатентованою нами методикою (Пат. 73615 Україна, МПК А 61 В 5/00, А 61 В 5/0205, А 61 В 8/00). Аналіз ВСР ґрунтувався на оцінці тривалості інтервалів R-R на ЕКГ у відведеннях I, II та AVF послідовних циклів серцевих скорочень упродовж 5 хв у положенні лежачи (проба до навантаження) та упродовж 6 хв у положенні стоячи (проба після навантаження) на комп'ютерному електрокардіографі «Полі-Спектр» із програмним забезпеченням («Нейрософт», м. Іваново, Росія). Аналізували наступні показники

BCP: часові – максимальна тривалість NN інтервалів (NN max – Normal to Normal maximum), мінімальна тривалість NN інтервалів (NN min – Normal to Normal minimum), середня тривалість NN інтервалів (MNN – mean NN intervals), стандартне відхилення NN інтервалів (SDNN – standart deviation of the NN interval), квадратний корінь із середнього значення квадратів різниць послідовних NN інтервалів (RMSSD – the square root of the mean squared differences of successive NN interval), відсоток пар сусідніх кардіоциклів, які відрізняються більш ніж на 50 мс (pNN50 % – percent of consecutive NN intervals with difference more then 50 ms between), відсоток коефіцієнту варіації (CV % – percent of variation coefficient); спектральні – загальна спектральна потужність (TP – total power), коливання дуже низької частоти (VLF – very low frequency, VLF % – percent of very low frequency), низькочастотні коливання (LF – low frequency, LF % – percent of low frequency), високочастотні коливання (HF – high frequency, HF % – percent of high frequency). Проведено дослідження ендотеліальної функції шляхом визначення рівнів E-1 і цГМФ, прозапального цитокіну ТНФ α , а також стану ренін-альдостеронової системи та рівня натрійуретичного пептиду. Периферійну кров для одержання сироватки брали в об'ємі 5,0 мл шляхом венепункції ліктьової вени. Кров центрифугували в центрифuzі лабораторної NOCER 2000 впродовж 15 хв за швидкості 2000 об./хв. Плазму відбирали стерильними піпетками у стерильні пробірки зразка Епендорф об'ємом 0,5 мл (одна пробірка для однієї проби) і зберігали за температури $-70,0^{\circ}\text{C}$. Уміст E-1 та цГМФ визначали тестовими наборами Assay Designs Correlate (США), ТНФ α – набором ELISA (Франція), реніну, альдостерону, натрійуретичного пептиду – наборами Bio Tek Instruments (США), методом, який ґрунтується на конкурентному імуноферментному аналізі.

Втягнення у патологічний процес у хворих на ЦП різних органів та систем, що трактується як синтропічні коморбідні ураження, у практиці найбільш ефективного індивідуалізованого призначення комплексного лікування вимагає знання їх характеру та частоти. З метою верифікації характеру, частоти синтропічних коморбідних уражень і з'ясування всіх варіантів моно-, комбінованих і/або поєднаних уражень систем та нозологій залежно від важкості ПГ (завдання 5) використано біноміальний коефіцієнт І. Ньютона. Констеляцію варіантів уражень враховували під час призначення модифікованого патогенетично обґрунтованого лікування хворих на ЦП.

Після завершення курсу модифікованого індивідуалізованого комплексного етапного лікування хворих на ЦП з урахуванням результатів досліджених нами патогенетичних особливостей важкості ПГ та залежних від неї синтропічних коморбідних позапечінкових уражень здійснено оцінку їх клінічно-лабораторно-інструментальних показників і статистичне порівняння отриманих результатів, а також оцінено якість життя з використанням анкети-опитувальника MOS 36-Item Short-Form Health Survey (J. E. Ware, 1992), яку пацієнт заповнював до початку та через 3 місяці після завершення лікування (завдання 6). Дизайн дослідження представлено на рисунку 1.

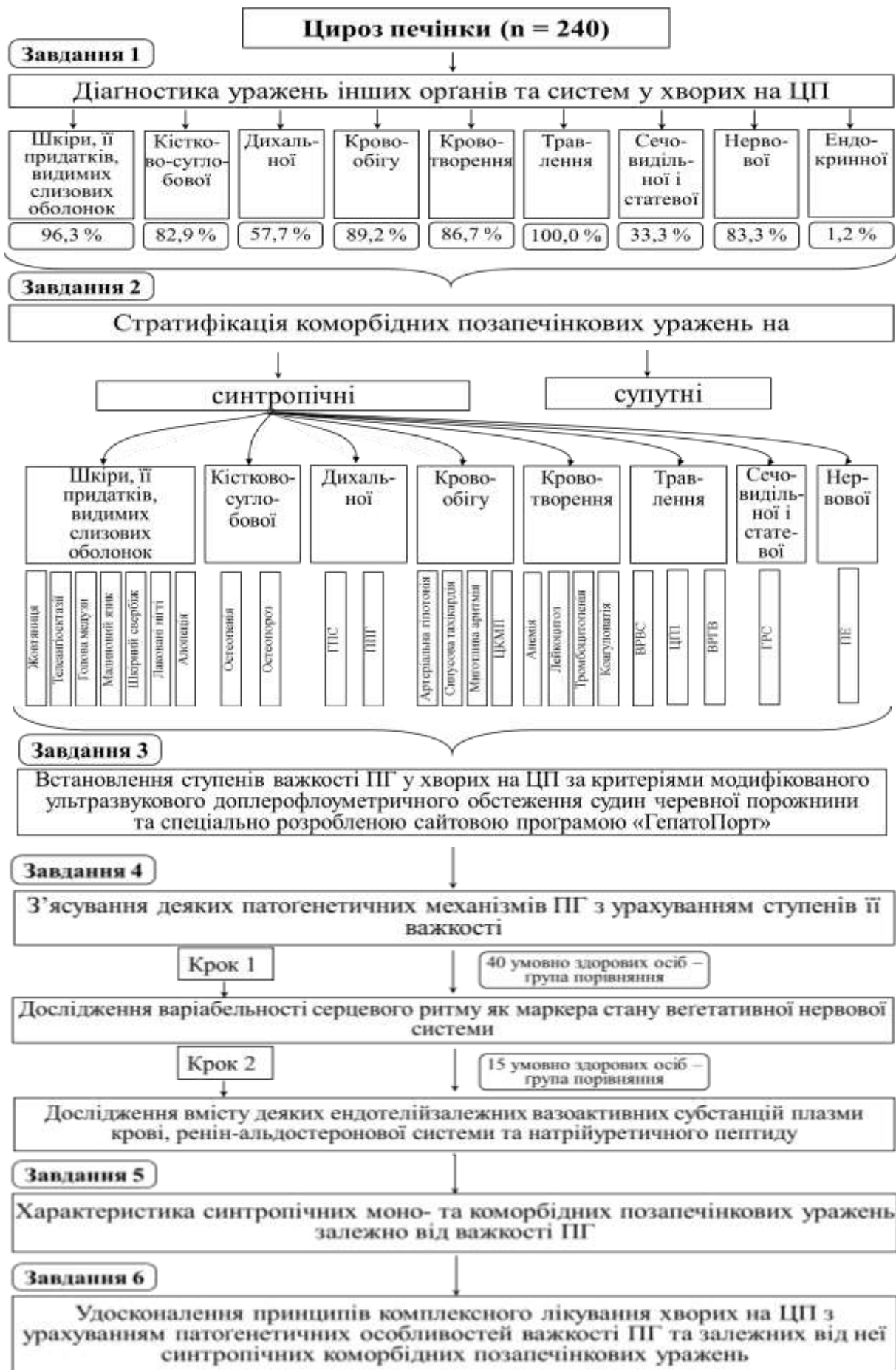


Рисунок 1 – Дизайн дослідження

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в програмах Excel, 2010 і Statistica 6.0 з використанням описової статистики. Для порівняння вибірок з нормальним розподілом використовували t-критерій Стьюдента (Вільяма Сілі Госсета), двох відносних величин – z-критерій, для градації ознак за клінічним рейтингом і ступеня важкості – метод аналізу експертних оцінок, для визначення комбінацій і поєднань синтропічних коморбідних позапечінкових уражень – біноміальний коефіцієнт І. Ньютона. Для виявлення та оцінки взаємозв'язків між кількісними показниками проводився кореляційний аналіз методом параметричної кореляції з визначенням лінійного коефіцієнта кореляції К. Пірсона (r-Pearson). Отримані результати представляли у вигляді $M \pm m$, n – кількість обстежених пацієнтів у групі. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$; $p < 0,01$ та $p < 0,001$.

Результати дослідження. Відповідно до першого завдання у 100,0 % хворих на ЦП діагностовано позапечінкові ураження інших органів та систем: шкіри, її придатків, видимих слизових оболонок у 96,3 % пацієнтів (дисхромії (жовтяниця у 58,8 %), телеангіоектазії у 44,6 %, голова медузи у 41,7 %, лаковані нігті у 35,8 %, глосит у 23,3 %, шкірний свербіж у 22,5 %, еритема обличчя у 6,7 % й у стількох же пальмарна еритема, атрофія у 5,4 % й у стількох же стрії і геморагії, алопеція у 3,8 %, гіпергідроз у 3,3 % й у стількох же себорея, вугрі та шкіра на зразок доларової купюри, гіперпігментація у 2,5 %, ксантоми у 1,3 % й у стількох же ксантелазми, ксеродермії, ліній Р. Муерке, ретикулярне ліведо і псоріаз, гангренозна піодермія у 0,8 %, вітиліго у 0,4 % й у стількох же ознаки червоного і лазурного нігтя); кістково-суглобової у 82,9 % (остеопенія у 48,9 %, остеопороз у 31,9 %, реактивний артрит у 0,8 %, деформувальний остеоартроз у 0,4 % й у стількох же поліостеоартроз, подагра і дерматоміозит); дихальної у 57,7 % (гепатопульмональний синдром (ГПС) у 38,8 %, хронічне обструктивне захворювання легень у 8,8 %, портопульмональна гіпертензія (ППГ) у 5,0 %, туберкульоз легень у 2,5 %, хронічний необструктивний бронхіт у 2,1 %, гідроторакс у 1,7 %, плеврит у 1,3 %, пневмонія у 0,4 % й у стількох же бронхіальна астма); кровообігу у 89,2 % (артеріальна гіпотонія у 47,9 %, порушення серцевого ритму та провідності у 41,7 % (з яких синусова тахікардія у 82,0 %, синусова брадикардія у 12,0 %, миготлива аритмія у 6,0 %), цирозна кардіоміопатія (ЦКМП) у 40,8 %, артеріальна гіпертонія у 27,1 %, ішемічна хвороба серця у 14,2 % (з яких дифузний кардіосклероз у 82,4 %, постінфарктний кардіосклероз у 11,8 %, стенокардія у 5,8 %), варикозно розширені вени нижніх кінцівок у 2,9 %); кровотворення у 86,7 % (анемія у 63,3 %, лейкоцитоз у 23,8 %, лейкоцитопенія у 25,4 %, тромбоцитоз у 5,0 %, тромбоцитопенія у 52,5 %, знижений протромбіновий індекс у 51,7 %, підвищений протромбіновий індекс у 1,3 %); травлення у 100,0 % (ВРВС у 83,3 %, варикозно розширені гемороїдальні вени (ВРГВ) у 71,2 %, хронічний панкреатит у 60,0 %, цирозна гастропатія (ЦГП) у 59,6 %, хронічний холецистит у 35,8 %, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки у 11,3 %, хронічний гастрит у 9,2 %, виразкова хвороба шлунка у 5,8 %, хронічний дуоденіт у 5,4 % й у стількох же кахексія, пупкові та пахові кили у 5,0 %, дуоденально-гастральний рефлюкс у 3,8 %, хронічний коліт у 1,7 % й у стількох же гастроезофагальна

рефлюксна хвороба і латентне камененосійство, хронічний ентерит у 1,3 % й у стількох же постхолецистектомічний синдром, ахалазія кардії у 0,8 % й у стількох же синдром Д. Маллорі – С. Вейса, доліхосигма, гемангіоми печінки і геморой, хронічний холангіт у 0,4 % й у стількох же псевдокісти підшлункової залози, поліпи жовчевого міхура і шлунка, злукова хвороба та синдром подразненої кишки); сечовидільної і статевої у 33,3 % (гепаторенальний синдром (ГРС) у 22,9 % (з яких ГРС I типу у 25,3 % та ГРС II типу у 74,7 %), хронічний пієлонефрит у 4,2 %, сечокам'яна хвороба у 0,8 %, кісти нирок у 0,4 % й у стількох же хронічний цистит і аденома простати); нервової у 83,3 % (ПЕ у 81,3 %, остеохондроз із корінцевим синдромом у 0,8 %, епілепсія у 0,4 % й у стількох же інфаркт і кісти головного мозку); ендокринної у 1,2 % (дифузний токсичний зоб у 0,8 %, лівобічний вузловий еутиреоїдний зоб у 0,4 %).

Відповідно до другого завдання, на підставі дослідження статистично достовірної ($p < 0,05$) залежності між частотою усіх позапечінкових коморбідних уражень у хворих на ЦП та класами А, В, і С важкості ЦП за С. G. Child – R. N. Pugh, з'ясовано, що синтропічними у хворих на ЦП є втягнені в патологічний процес шкіра, її придатки, видимі слизові оболонки (так звані шкірні стигми ЦП у 87,5 % пацієнтів – дисхромії (жовтяниця у 58,8 %), телеангіоектазії у 44,6 %, голова медузи у 41,7 %, глосит у 23,3 %, шкірний свербіж у 22,5 %, лаковані нігті у 35,8 %, алопеція у 3,8 %); кістково-суглобова система у 80,8 % (остеопенія у 48,9 %, остеопороз у 31,9 %); система дихання у 43,8 % (ГПС у 38,8 %, ППГ у 5,0 %); система кровообігу у 77,1 % (артеріальна гіпотонія у 47,9 %, ЦКМП у 40,8 %, порушення ритму та провідності у 36,7 % (з яких синусова тахікардія у 93,2 % та миготлива аритмія у 6,8 %)); система кровотворення у 86,7 % (анемія у 63,3 %, порушення лейкоцитарного у 23,8 % і тромбоцитарного відростків у 52,5 %, коагулопатія у 51,7 %); система травлення у 92,9 % (ВРВС у 83,3 %, ЦПІ у 59,6 %, ВРГВ у 71,2 %); сечовидільна і статеві системи у 22,9 % (ГРС I типу у 5,8 %, II типу – у 17,1 %); нервова система у 81,3 % (ПЕ у 81,3 %); всі інші – супутніми.

Відповідно до третього завдання, завдяки використанню модифікованого протоколу УЗДФМО судин черевної порожнини за запатентованою нами методикою (Пат. 73518 Україна, МПК А 61 В 8/06, А 61 В 10/00) і створеної сайтової програми «ГепатоПорт» (<http://hepatoport16mb.com>), забезпечено успішну діагностику ПГ I ступеня у 122 пацієнтів (50,8 %), ПГ II ступеня – у 57 пацієнтів (23,8 %), ПГ III ступеня – у 61 пацієнта (25,4 %).

Вивчаючи деякі патогенетичні механізми ПГ у хворих на ЦП відповідно до четвертого завдання, ми діагностували розбалансовану ВНС з переважаючим впливом симпатичного відділу над парасимпатичним із прямо пропорційним зростанням нейрогуморальних впливів відповідно до важкості ПГ внаслідок порушення регуляції судинного тону та дисбалансу гуморальних факторів, про що свідчили показники ВСР. Так, показник ЧСС достовірно ($p < 0,05$) збільшувався у відповідь на наростання ступеня важкості ПГ (у пацієнтів з ПГ I, II та III ступеня важкості у пробі до навантаження становив $76,2 \pm 1,3$ уд./хв, $81,3 \pm 1,7$ уд./хв, $91,7 \pm 1,8$ уд./хв та у пробі після навантаження $93,6 \pm 1,7$ уд./хв, $94,5 \pm 2,1$ уд./хв, $105,7 \pm 2,1$ уд./хв відповідно), що дало змогу констатувати переважаючий вплив

симпатичного відділу над парасимпатичним ВНС. З наростанням важкості ПГ спостерігалось достовірне ($p < 0,05$) зниження всіх часових показників ВСР (показник N-N min у пацієнтів з ПГ I, II і III ступенів важкості становив у пробі до навантаження $740,4 \pm 10,9$ мс, $684,4 \pm 17,3$ мс, $634,1 \pm 11,2$ мс та у пробі після навантаження $573,6 \pm 12,2$ мс, $573,1 \pm 16,2$ мс, $524,0 \pm 13,1$ мс відповідно; показник N-N max – у пробі до навантаження $898,6 \pm 15,0$ мс, $840,6 \pm 21,2$ мс, $707,2 \pm 15,1$ мс та у пробі після навантаження $831,4 \pm 29,7$ мс, $722,9 \pm 20,8$ мс, $618,4 \pm 15,7$ мс відповідно; показник MNN – у пробі до навантаження $825,4 \pm 14,0$ мс, $762,6 \pm 18,3$ мс, $672,0 \pm 13,5$ мс та у пробі після навантаження $663,8 \pm 11,6$ мс, $648,9 \pm 17,7$ мс, $580,9 \pm 12,0$ мс відповідно; показник SDNN – у пробі до навантаження $25,6 \pm 0,8$ мс, $22,4 \pm 1,3$ мс, $12,5 \pm 0,9$ мс та у пробі після навантаження $33,6 \pm 3,3$ мс, $33,5 \pm 9,7$ мс, $23,9 \pm 9,2$ мс відповідно; показник RMSSD – у пробі до навантаження $17,7 \pm 0,9$ мс, $14,8 \pm 1,4$ мс, $6,6 \pm 0,6$ мс та у пробі після навантаження $24,4 \pm 4,9$ мс, $9,4 \pm 1,1$ мс, $5,7 \pm 0,7$ мс відповідно; показник рNN50 % – у пробі до навантаження $2,8 \pm 0,5$ %, $1,2 \pm 0,3$ %, $0,2 \pm 0,1$ % та у пробі після навантаження $1,8 \pm 0,4$ %, $1,3 \pm 0,6$ %, $0,4 \pm 0,3$ % відповідно; показник CV % – у пробі до навантаження $3,0 \pm 0,1$ %, $2,9 \pm 0,1$ %, $1,8 \pm 0,1$ % та у пробі після навантаження $5,0 \pm 0,5$ %, $3,5 \pm 0,2$ %, $2,5 \pm 0,2$ % відповідно), що свідчило про зниження активності вегетативного впливу на серцевий ритм через зниження парасимпатичних впливів, компенсаторного зміщення балансу в бік симпатикотонії з переходом регуляції на місцеві гуморально-метаболичні рівні.

Кількісний внесок кожного з відділів ВНС у регуляцію організму оцінювали за показниками спектральної потужності ВСР, які також достовірною ($p < 0,05$) змінювалися з наростанням важкості ПГ. Так, показник TP у пацієнтів з ПГ I, II та III ступенів важкості у пробі до навантаження становив $1008,5 \pm 90,4$ мс²/Гц, $720,4 \pm 81,8$ мс²/Гц, $302,9 \pm 62,5$ мс²/Гц та у пробі після навантаження $769,0 \pm 59,4$ мс²/Гц, $737,3 \pm 101,5$ мс²/Гц, $382,7 \pm 82,9$ мс²/Гц відповідно; показник VLF – у пробі до навантаження становив $418,1 \pm 23,5$ мс²/Гц, $382,9 \pm 38,1$ мс²/Гц, $178,1 \pm 27,8$ мс²/Гц та у пробі після навантаження $438,4 \pm 30,4$ мс²/Гц, $449,5 \pm 58,9$ мс²/Гц, $238,7 \pm 47,5$ мс²/Гц відповідно; показник LF – у пробі до навантаження становив $281,2 \pm 27,2$ мс²/Гц, $190,4 \pm 27,6$ мс²/Гц, $71,5 \pm 17,9$ мс²/Гц та у пробі після навантаження $210,9 \pm 19,2$ мс²/Гц, $197,8 \pm 42,1$ мс²/Гц, $94,6 \pm 29,4$ мс²/Гц відповідно; показник HF – у пробі до навантаження становив $309,2 \pm 55,8$ мс²/Гц, $147,9 \pm 31,5$ мс²/Гц, $53,2 \pm 26,3$ мс²/Гц та у пробі після навантаження $119,7 \pm 28,6$ мс²/Гц, $90,1 \pm 23,4$ мс²/Гц, $49,4 \pm 20,1$ мс²/Гц відповідно. Відсоткова структура показника TP у пацієнтів з ПГ I, II та III ступенів важкості була такою: VLF % – у пробі до навантаження $51,9 \pm 1,7$ %, $59,5 \pm 2,3$ %, $70,6 \pm 1,8$ % та у пробі після навантаження $65,3 \pm 1,6$ %, $67,4 \pm 2,4$ %, $74,1 \pm 2,3$ % відповідно; LF % – у пробі до навантаження $26,0 \pm 1,8$ %, $24,0 \pm 1,4$ %, $19,1 \pm 1,0$ % та у пробі після навантаження $25,4 \pm 1,0$ %, $22,3 \pm 1,6$ %, $17,1 \pm 1,3$ % відповідно; HF % – у пробі до навантаження $22,1 \pm 1,4$ %, $16,4 \pm 1,7$ %, $10,3 \pm 1,3$ % та у пробі після навантаження $9,2 \pm 1,0$ %, $10,3 \pm 1,5$ %, $8,8 \pm 1,5$ % відповідно.

Отримані результати засвідчили перехід регулювання внутрішніх процесів із вищих центрів на нижчі рівні, зокрема таких як вплив ендотелійзалежних

вазоактивних субстанцій плазми крові, прозапальних цитокінів, показників ренін-альдостеронової системи та натрійуретичного пептиду, концентрації яких достовірно ($p < 0,05$) зростали відповідно до наростання ступеня важкості ПГ. Уміст E-1 у плазмі крові хворих з ПГ I, II та III ступенів важкості становив $3,3 \pm 2,2$ нг/мл, $7,2 \pm 1,8$ нг/мл та $12,4 \pm 2,4$ нг/мл відповідно; цГМФ – $70,0 \pm 5,5$ нмоль/мл, $81,3 \pm 3,3$ нмоль/мл та $88,3 \pm 2,8$ нмоль/мл відповідно; ТНФ α – $12,3 \pm 3,3$ пг/мл, $19,4 \pm 7,3$ пг/мл та $89,0 \pm 8,7$ пг/мл відповідно; реніну – $63,9 \pm 28,1$ мкМЕ/мл, $154,9 \pm 29,8$ мкМЕ/мл та $263,1 \pm 38,9$ мкМЕ/мл відповідно; альдостерону – $192,8 \pm 44,7$ пг/мл, $329,9 \pm 44,3$ пг/мл та $667,3 \pm 73,3$ пг/мл відповідно; натрійуретичного пептиду – $231,1 \pm 52,9$ нг/кмоль, $472,5 \pm 71,9$ нг/кмоль та $1157,0 \pm 172,3$ нг/кмоль відповідно. Проведені дослідження дали змогу верифікувати взаємозв'язок між вмістом E-1, цГМФ, ТНФ α , реніну, альдостерону, натрійуретичного пептиду у плазмі крові хворих і ступенем важкості ПГ ($r = 0,42$, $p < 0,05$), ($r = 0,34$, $p < 0,05$), ($r = 0,25$, $p < 0,05$), ($r = 0,54$, $p < 0,05$), ($r = 0,39$, $p < 0,05$), ($r = 0,33$, $p < 0,05$) відповідно та довести участь підвищених рівнів їх концентрацій у патогенезі ПГ. Отже, достовірне ($p < 0,05$) збільшення рівнів вказаних гуморально-метаболических чинників із наростанням ступеня важкості ПГ призводить до активації каскаду реакцій, наслідком яких є гіперпродукція оксиду азоту з патологічною реакцією рецепторів судин до впливу вазоконстрикторів та порушенням перфузії печінки, її функцій, а тому вказані зміни можна вважати критеріями для обґрунтування модифікації лікування хворих на ЦП.

Втягнення у патологічний процес у хворих на ЦП різних органів і систем, що трактуються як синтропічні ко- та поліморбідні ураження, у практиці найбільш ефективного індивідуалізованого призначення комплексного лікування вимагає знання їх характеру та частоти залежно від важкості ПГ. Відповідно до п'ятого завдання серед варіантів моно- та коморбідних синтропічних позапечінкових уражень систем у хворих на ЦП з ПГ I ступеня важкості діагностовано 27,5 % мономорбідних, із яких найчастіше уражається система травлення (у 13,3 %), та 60,0 % – коморбідних, із яких найчастіше поєднано уражаються системи травлення та кровотворення (у 56,6 %), шкіра, її придатки, видимі слизові оболонки і система травлення – (у 51,6 %); серед варіантів моно-, комбінованих і/або поєднаних синтропічних нозологій – 5,4 % мономорбідних, із яких найчастіше виявляються ВРВС I ступеня (у 2,1 %), та 51,4 % – комбінованих і/або поєднаних, із яких найчастіше виявляються ВРВС I ступеня та остеопенія (у 50,0 %), коагулопатія і остеопенія (у 45,5 %). У хворих на ЦП з ПГ II ступеня важкості верифіковано 3,5 % мономорбідних синтропічних позапечінкових уражень систем, із яких найчастіше уражається система травлення (у 2,7 %), та 96,5 % – коморбідних, із яких найчастіше поєднано уражаються системи травлення і кістково-суглобова (у 91,7 %), й у стількох же – нервова та кістково-суглобова, травлення і нервова (у 89,5 %); серед варіантів моно-, комбінованих і/або поєднаних синтропічних нозологій – 2,7 % мономорбідних, із яких найчастіше виявляються ВРВС II ступеня (у 1,3 %), та 89,2 % – комбінованих і/або поєднаних, із яких найчастіше виявляються телеангіоектазія і жовтяниця (64,9 %), й у стількох же – голова медузи і жовтяниця, ВРВС I ступеня і тромбоцитопенія (у 61,4 %). У хворих на ЦП з ПГ III ступеня

важкості діагностовано 100,0 % коморбідних синтропічних позапечінкових уражень систем, із яких найчастіше поєднано уражаються системи травлення і кістково-суглобова, або кровотворення, або нервова, або шкіра, її придатки, видимі слизові оболонки (у 100,0 %), й у стількох же – кістково-суглобова і кровообігу, або дихальна, або кровотворення, або нервова, або шкіра, її придатки, видимі слизові оболонки, травлення і кровообігу (у 98,4 %), й у стількох же – кровообігу і кровотворення, або нервова, або шкіра, її придатки, видимі слизові оболонки; серед 100,0 % комбінованих і/або поєднаних синтропічних нозологій – найчастіше виявляються жовтяниця і ВРВС I ступеня (у 90,2 %), ЦКМП і артеріальна гіпотонія (у 88,5 %). На підставі результатів проведених нами обчислень з'ясовано, що частота усіх монорбідних позапечінкових синтропічних уражень у хворих на ЦП достовірно ($p < 0,05$) зменшується з наростанням важкості ПГ, а коморбідних – збільшується ($p < 0,05$), що дає змогу розглядати їх як чинники, які здатні ускладнити перебіг хвороби, визначити тактику лікування, прогноз його ефективності та якості життя пацієнтів.

Відповідно до шостого завдання, синтезувавши інформацію з новітніх літературних джерел та отримані результати власних досліджень, ми обґрунтували доцільність призначення модифікованого індивідуалізованого комплексного етапного лікування хворих на ЦП з урахуванням патогенетичних особливостей важкості ПГ та залежних від неї синтропічних коморбідних позапечінкових уражень. Так, до лікувального комплексу хворих на ЦП з ПГ I ступеня важкості необхідно включати неселективні β -блокатори (карведілол 6,25 мг – по 1 табл. раз на день); з ПГ II ступеня важкості – антагоністи рецепторів до ангіотензину II (валсартан 40,0 мг – по 1 табл. раз на день) і антагоністи альдостерону (спіронолактон 50,0 мг – по 1 табл. двічі на день); з ПГ III ступеня важкості – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприл 5,0 мг – по 1 табл. раз на день), інгібітори фосфодіестерази (пентоксифілін 100,0 мг – по 1 табл. двічі на день) та антагоністи альдостерону (спіронолактон 100,0 мг – по 1 табл. двічі на день).

Для визначення ефективності удосконаленого комплексного патогенетично обґрунтованого індивідуалізованого етапного алгоритму лікування хворих на ЦП оцінювали результати лікування (відмінний, добрий, задовільний, поганий, дуже поганий) у дослідній (136 хворих, серед яких 78 (57,4 %) із ПГ I ступеня важкості, 26 (19,1 %) із ПГ II ступеня важкості, 32 (23,5 %) із ПГ III ступеня важкості, яких лікували за модифікованою нами методикою) та контрольній (104 хворі, серед яких 44 (42,3 %) із ПГ I ступеня важкості, 31 (29,8 %) із ПГ II ступеня важкості, 29 (27,9 %) із ПГ III ступеня важкості, яких лікували за загальноприйнятою методикою (наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.)) групах. Проведені нами обчислення свідчать, що відмінного та дуже поганого результату лікування не досягнуто в жодній групі. Добрий результат лікування достовірно ($p < 0,05$) частіше фіксували серед пацієнтів дослідної групи: з ПГ I ступеня важкості – 82,1 % хворих дослідної групи проти 59,1 % контрольної ($p < 0,01$), з ПГ II ступеня важкості – 42,3 % проти 38,7 % ($p < 0,05$) відповідно та з ПГ III ступеня важкості – 34,4 % проти 13,8 % ($p < 0,05$) відповідно. Задовільний і поганий результат достовірно ($p < 0,05$) частіше спостерігали серед пацієнтів контрольної групи: з ПГ I ступеня важкості – 11,5 % хворих дослідної групи проти 25,0 % контрольної

($p < 0,05$) і 6,4 % проти 15,9 % ($p < 0,05$) відповідно, з ПГ II ступеня важкості – 30,8 % проти 25,8 % ($p < 0,05$) і 26,9 % проти 35,5 % ($p < 0,05$) відповідно, з ПГ III ступеня важкості – 25,0 % проти 34,5 % ($p < 0,05$) і 40,6 % проти 51,7 % ($p < 0,05$) відповідно. Взавши до уваги отриману інформацію, ми зробили висновок, що добрий результат лікування достовірно ($p < 0,05$) частіше отримано серед хворих дослідної групи (63,2 %) порівняно з контрольною групою (40,4 %), а задовільний і поганий – значно менше (18,4 % проти 27,9 % ($p < 0,05$) та 18,4 % проти 31,7 % ($p < 0,01$) відповідно), тобто завдяки модифікованому нами лікуванню хворих на ЦП підвищується його ефективність на 13,3 % ($p < 0,05$) порівняно з лікувальним комплексом за загальноприйнятою методикою.

Оцінювання якості життя хворих на ЦП із використанням анкети-опитувальника MOS 36-Item Short-Form Health Survey показало, що покращення стану підтверджували пацієнти обох груп, проте у пацієнтів дослідної групи спостерігався достовірно ($p < 0,01$) вищий позитивний ефект. Так, після проведеного лікування пацієнти дослідної групи оцінили наступним чином свій фізичний компонент здоров'я: фізичне функціонування – $75,7 \pm 0,8$ бала, що достовірно ($p < 0,01$) відрізняється від цього ж показника в осіб контрольної групи ($65,9 \pm 0,6$ бала), щоденне функціонування – $69,8 \pm 0,6$ бала проти $63,0 \pm 0,6$ бала ($p < 0,05$) відповідно, шкалу інтенсивності болю – $74,9 \pm 0,7$ бала проти $63,4 \pm 0,7$ бала ($p < 0,01$) відповідно, загальний стан свого здоров'я – $73,9 \pm 0,8$ бала проти $63,9 \pm 0,6$ бала ($p < 0,01$) відповідно, а також психологічний компонент здоров'я: життєву активність – $74,6 \pm 0,7$ бала проти $65,7 \pm 0,6$ бала ($p < 0,01$) відповідно, соціальне функціонування – $63,9 \pm 0,5$ бала проти $60,9 \pm 0,8$ бала ($p < 0,05$) відповідно, психологічне здоров'я – $74,6 \pm 0,7$ бала проти $65,4 \pm 0,7$ бала ($p < 0,01$) відповідно. Отже, комплексне лікування хворих на ЦП з урахуванням патогенетичних особливостей важкості ПГ та залежних від неї синтропічних коморбідних позапечінкових уражень є ефективним та дає змогу підвищити якість їх життя.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлені результати нового розв'язання актуального клінічного завдання, що дало змогу удосконалити принципи лікування хворих на цироз печінки на основі результатів характеристики синтропічних коморбідних позапечінкових уражень залежно від важкості портальної гіпертензії.

1. У 100,0 % хворих на цироз печінки діагностовано позапечінкові ураження інших органів та систем, зокрема шкіри, її придатків і видимих слизових оболонок – у 96,3 %, кістково-суглобової – у 82,9 %, дихальної – у 57,7 %, кровообігу – у 89,2 %, кровотворення – у 86,7 %, травлення – у 100,0 %, сечовидільної і статеві – у 33,3 %, нервової – у 83,3 % та ендокринної – у 1,2 %.

2. Синтропічними необхідно вважати коморбідні ураження шкіри, її придатків, видимих слизових оболонок у 87,5 % хворих на цироз печінки (дисхромія, печінкові стигми), кістково-суглобової системи – у 80,8 % (остеопенія, остеопороз), дихальної – у 43,8 % (гепатопульмональний синдром, портопульмональна гіпертензія), кровообігу – у 77,1 % (артеріальна гіпотонія, цирозна кардіоміопатія, синусова тахікардія, миготлива аритмія), кровотворення –

у 86,7 % (анемія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, коагулопатія), травлення – у 92,9 % (варикозно розширені вени стравоходу, цирозна гастропатія, варикозно розширені гемороїдальні вени), сечовидільної і статеві – у 22,9 % (гепаторенальний синдром), нервової – у 81,3 % (цирозна енцефалопатія), всі інші – супутніми.

3. У 122 хворих на цироз печінки (50,8 %) діагностовано портальну гіпертензію I ступеня, у 57 (23,8 %) – портальну гіпертензію II ступеня та у 61 (25,4 %) – портальну гіпертензію III ступеня важкості.

4. У патогенезі портальної гіпертензії хворих на цироз печінки важливу роль відіграють: розбалансована вегетативна нервова система з переважаючим впливом симпатичного відділу над парасимпатичним у пацієнтів з I ступенем важкості портальної гіпертензії та прямо пропорційним зростанням нейрогуморальних впливів у хворих із II і III ступенями важкості портальної гіпертензії, що призводить до порушення регуляції судинного тону та дисбалансу гуморальних чинників; підвищені рівні концентрації ендотеліну-1, циклічного гуанозинмонофосфату, туморнекротизувального фактора α , реніну, альдостерону та натрійуретичного пептиду в плазмі крові призводять до активації каскаду реакцій, наслідком яких є гіперпродукція оксиду азоту з патологічною реакцією рецепторів судин на вплив вазоконстрикторів, порушення перфузії печінки, її функцій, та мають прямо пропорційну залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії (ендотелін-1 ($r = 0,42$, $p < 0,05$), циклічний гуанозинмонофосфат ($r = 0,34$, $p < 0,05$), туморнекротизувальний фактор α ($r = 0,25$, $p < 0,05$), ренін ($r = 0,54$, $p < 0,05$), альдостерон ($r = 0,39$, $p < 0,05$), натрійуретичний пептид ($r = 0,33$, $p < 0,05$)); це дає підстави вважати їх «маркерами» важкості портальної гіпертензії та критеріями для обґрунтування лікування хворих на цироз печінки.

5. Частота всіх мономорбідних позапечінкових синтропічних уражень у хворих на цироз печінки достовірно ($p < 0,05$) зменшується з наростанням важкості портальної гіпертензії, а коморбідних – збільшується ($p < 0,05$). У пацієнтів із портальною гіпертензією I ступеня важкості мономорбідні позапечінкові синтропічні ураження систем є у 27,5 %, коморбідні – у 60,0 %, із яких найчастіше виявляються захворювання систем травлення та кровотворення (у 56,6 %); серед варіантів моно-, комбінованих і/або поєднаних синтропічних нозологій мономорбідні є у 5,4 % пацієнтів, комбіновані і/або поєднані – у 51,4 %, із яких найчастіше виявляються варикозно розширені вени стравоходу I ступеня і остеопенія (у 50,0 %). У пацієнтів із портальною гіпертензією II ступеня важкості мономорбідні позапечінкові синтропічні ураження систем є у 3,5 %, коморбідні – у 96,5 %, із яких найчастіше виявляються захворювання систем травлення і кістково-суглобової (у 91,7 %), й у стількох же – нервової і кістково-суглобової систем; серед варіантів моно-, комбінованих і/або поєднаних синтропічних нозологій мономорбідні є у 2,7 % хворих, комбіновані і/або поєднані – у 89,2 %, із яких найчастіше виявляються телеангіоектазія і жовтяниця (у 64,9 %), й у стількох же – голова медузи та жовтяниця. У пацієнтів із портальною гіпертензією III ступеня важкості коморбідні позапечінкові синтропічні ураження систем є у 100,0 %, із яких найчастіше виявляються захворювання систем травлення і кістково-суглобової, або системи кровотворення, або нервової системи, або шкіри, її придатків, видимих

слизових оболонок, й у стількох же – кістково-суглобової та кровообігу, або дихальної системи, або системи кровотворення, або нервової системи, або шкіри, її придатків, видимих слизових оболонок; серед варіантів комбінованих і/або поєднаних синтропічних нозологій найчастіше виявляються жовтяниця і варикозно розширені вени стравоходу I ступеня (у 90,2 %).

6. Комплексне лікування хворих на цироз печінки з урахуванням патогенетичних особливостей важкості портальної гіпертензії та залежних від неї синтропічних коморбідних позапечінкових уражень є ефективним і дає змогу підвищити якість їх життя.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У діагностичному алгоритмі хворих на цироз печінки рекомендовано використовувати комплекс клінічно-лабораторних та інструментальних методів обстеження стану шкіри, її придатків, видимих слизових оболонок, систем кістково-суглобової, дихальної, кровообігу, кровотворення, травлення, сечовидільної і статеві, а також нервової з метою виявлення синтропічних коморбідних уражень інших органів та систем (Пат. 86349 України, МПК А 61 В 10/00, G 01 N 33/48).

2. З метою діагностики портальної гіпертензії доцільно застосовувати модифікований нами протокол ультразвукового доплерофлоуметричного обстеження судин черевної порожнини (Пат. 73518 Україна, МПК А 61 В 8/06, А 61 В 10/00) та сайтову програму «ГепатоПорт» (<http://hepatoport16mb.com>).

3. Для верифікації важкості портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки слід використовувати дослідження рівнів концентрацій ендотеліну-1, циклічного гуанозинмонофосфату, туморнекротизувального фактора пухлин α , реніну, альдостерону, натрійуретичного пептиду в плазмі крові, а також оцінку стану вегетативної нервової системи (Пат. 73615 Україна, МПК А 61 В 5/00, А 61 В 5/0205, А 61 В 8/00), що беруть участь у патогенезі портальної гіпертензії.

4. Діагностуючи позапечінкові синтропічні ураження інших органів і систем, їх ускладнення, потрібно брати до уваги, що частота всіх мономорбідних уражень – достовірно ($p < 0,05$) зменшується, а коморбідних – збільшується ($p < 0,05$) з наростанням важкості портальної гіпертензії.

5. Лікування хворих на цироз печінки має бути комплексним, яке зобов'язує враховувати патогенетичні особливості важкості портальної гіпертензії, а також наявність синтропічних коморбідних уражень інших органів і систем, їх ускладнень залежно від неї. До лікувального комплексу хворих на цироз печінки з портальною гіпертензією I ступеня важкості необхідно включати неселективні β -блокатори (карведілол 6,25 мг – по 1 табл. раз на день), з портальною гіпертензією II ступеня важкості – антагоністи рецепторів до ангіотензину II (валсартан 40,0 мг – по 1 табл. раз на день) та антагоністи альдостерону (спіронолактон 50,0 мг – по 1 табл. двічі на день), з портальною гіпертензією III ступеня важкості – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприл 5,0 мг – по 1 табл. раз на день), інгібітори фосфодіестерази (пентоксифілін 100,0 мг – по 1 табл. двічі на день) та антагоністи альдостерону (спіронолактон 100,0 мг – по 1 табл. двічі на день).

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Діагностична цінність УЗД – доплерофлоуметричного обстеження судин портальної системи у визначенні ступеня важкості портальної гіпертензії у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки: огляд сучасної літератури та опис клінічного випадку / О. О. Абрагамович, Ю. П. Довгань, М. Р. Ферко, М. О. Абрагамович // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2012. – № 3. – С. 98–108. (Дисертант провела огляд сучасної літератури та її узагальнення, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).

2. Особливості ураження сечовидільної системи у хворих на хронічні дифузні ураження печінки / О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович, М. Р. Ферко, С. Я. Толопко, М. М. Кульпа // Проблеми екології та медицини. – 2012. – Т. 16, № 5-6. – С. 74–76. (Дисертант провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

3. Нові можливості ультразвукової доплерофлоуметричної діагностики портальної гіпертензії, ускладненої варикозно розширеними венами стравоходу, та прогнозування кровотечі / О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович, М. Р. Ферко, Ю. П. Довгань, С. Я. Толопко // Лікарська справа = Врачебное дело. – 2013. – № 8. – С. 74–79. (Дисертант провела ультразвукове доплерофлоуметричне обстеження судин черевної порожнини пацієнтам, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

4. Особливості функціонування вегетативної нервової системи у хворих на цироз печінки / О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович, С. Я. Толопко, М. Р. Ферко // Лікарська справа = Врачебное дело. – 2013. – № 5. – С. 38–46. (Дисертант провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

5. Ultrasound Doppler-flowmetric signes of portal hypertension in patients with liver cirrhosis, complicated with edematous-ascitic syndrome / О. О. Abrahamovych, Y. P. Dovhan, M. R. Ferko, M. O. Abrahamovych, S. Y. Tolopko, O. P. Fayura // Gastroenterol. Pol. – 2013. – Vol. 20, N 4. – P. 139–142. (Дисертант провела ультразвукове доплерофлоуметричне обстеження судин черевної порожнини пацієнтам, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).

6. Ультразвукова доплерофлоуметрична діагностика синдрому портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки та значення її показників для прогнозу / О. О. Абрагамович, Ю. П. Довгань, М. Р. Ферко, М. О. Абрагамович, С. Я. Толопко // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 3. – С. 45–50. (Дисертант провела ультразвукове доплерофлоуметричне обстеження судин черевної порожнини пацієнтам, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).

7. Ультразвукові доплерофлоуметричні ознаки портальної гіпертензійної гастропатії у хворих на цироз печінки / О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович, М. Р. Ферко, Ю. П. Довгань, С. Я. Толопко // Acta Medica Leopoliensia. – 2013. – Vol. 19, № 3. – С. 34–40. (Дисертант провела ультразвукове доплерофлоуметричне

обстеження судин черевної порожнини пацієнтам, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

8. Особливості прогнозування виникнення асцити у хворих на цироз печінки удосконаленим ультразвуковим доплерофлоуметричним методом / О. О. Абрагамович, Ю. П. Довгань, М. Р. Ферко, С. Я. Толопко // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2013. – № 3. – С. 93–97. (Дисертант провела ультразвукове доплерофлоуметричне обстеження судин черевної порожнини пацієнтам, узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, сформулювала висновки, підготувала статтю до друку).

9. Гепатопульмональний синдром: вентиляційно-перфузійна функція легень, патогенез її порушення / О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович, С. Я. Толопко, М. Р. Ферко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 2. – С. 52–58. (Дисертант провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

10. State of the autonomic nervous system in patients with the different severity stages of cirrhosis of the liver / О. О. Abrahamovych, М. О. Abrahamovych, S. J. Tolopko, М. R. Ferko, О. Р. Fayura // Львівський клінічний вісник. – 2014. – № 4. – С. 19–23. (Дисертант провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

11. Ферко М. Р. Вміст деяких ендотелій залежних вазоактивних субстанцій плазми крові, показники ренін-альдостеронової системи, натрійуретичного гормону у хворих на декомпенсований цироз печінки та їх залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії / М. Р. Ферко // Львівський клінічний вісник. – 2015. – № 4. – С. 48–55.

12. Абрагамович М. О. Характеристика стану вегетативної нервової системи у хворих на цироз печінки та її залежність від ступеня важкості портальної гіпертензії за показниками дослідження варіабельності серцевого ритму / М. О. Абрагамович, М. Р. Ферко // Львівський клінічний вісник. – 2016. – № 1. – С. 8–16. (Дисертант провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала роботу до друку).

13. Абрагамович М. О. Характеристика синтропічних коморбідних позапечінкових уражень у хворих на цироз печінки залежно від ступеня важкості портальної гіпертензії / М. О. Абрагамович, М. Р. Ферко // Львівський клінічний вісник. – 2016. – № 2-3. – С. 30–40. (Дисертант провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

14. Пат. 73518 Україна, МПК А 61 В 8/06, А 61 В 10/00. Спосіб діагностики ступеня портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки / Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Довгань Ю. П., Абрагамович У. О., Толопко С. Я., Ферко М. Р., Лисак Л. Ф.; патентовласник Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. – № 201203268; заявл. 20.03.2012, опубл. 25.09.2012, Бюл. 18. – 6 с. (Дисертант здійснила патентний пошук, брала участь у розробці способу діагностики, оформила заявку).

15. Пат. 73615 Україна, МПК А 61 В 5/00, А 61 В 5/0205, А 61 В 8/00. Спосіб діагностики порушень вегетативної нервової системи у пацієнтів з цирозом

печінки / Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Абрагамович У. О., Толопко С. Я., Ферко М. Р., Любащенко Л. І.; патентовласник Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. – № 201205087; заявл. 24.04.2012; опубл. 25.09.2011, Бюл. 18. – 6 с. (Дисертант здійснила патентний пошук, брала участь у розробці способу діагностики, оформила заявку).

16. Пат. 86349 Україна, МПК А 61 В 10/00, G 01 N 33/48. Спосіб визначення ступеня тяжкості цирозу печінки та прогнозування функціонального класу цирозного хворого / Абрагамович О. О., Абрагамович М. О., Абрагамович У. О., Лещук Я. Л., Ферко М. Р., Толопко С. Я., Фармага М. Л., Фаюра О. П., Стах Р. З.; патентовласник Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. – № 201308460; заявл. 05.07.2013, опубл. 25.12.2013, Бюл. 24. – 6 с. (Дисертант здійснила патентний пошук, брала участь у розробці способу діагностики, оформила заявку).

17. Абрагамович М. О. Можливості використання шкали MELD у прогнозуванні тривалого життя хворих на цироз печінки залежно від типу гепаторенального синдрому / М. О. Абрагамович, С. Я. Толопко, М. Р. Ферко // Міжнародна науково-практична конференція «Проблеми, досягнення, перспективи медичних наук»: зб. праць (м. Одеса, 20-21 липня 2012 р.). – Одеса: ГО Південна фундація медицини, 2012. – С. 53–54. (Дисертант провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала матеріали до друку).

18. Нові можливості комплексної ультразвукової доплерографічної діагностики у верифікації портальної гіпертензії у хворих на хронічні дифузні ураження печінки / О. О. Абрагамович, Ю. П. Довгань, М. О. Абрагамович, У. О. Абрагамович, М. Р. Ферко, С. Я. Толопко // Матеріали 14-го Конгресу Світової федерації Українських лікарських товариств (м. Донецьк, 4-6 жовтня 2012 р.). – Донецьк; Київ; Чикаго, 2012. – № 315. – С. 169. (Дисертант провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала матеріали до друку).

19. Спосіб прогнозування перебігу цирозу печінки методом визначення варіабельності серцевого ритму / О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович, У. О. Абрагамович, С. Я. Толопко, М. Р. Ферко // Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні аспекти діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів»: зб. праць (м. Тернопіль, 10 жовтня 2012 р.). – Тернопіль, 2012. – С. 9–10. (Дисертант провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала матеріали до друку).

20. Особливості функціонування вегетативної нервової системи у пацієнтів з цирозом печінки / О. О. Абрагамович, С. Я. Толопко, М. О. Абрагамович, М. Р. Ферко // Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні чинники розвитку медичних наук»: зб. матеріалів (м. Львів, 16-17 листопада 2012 р.). – Львів, 2012. – С. 58–60. (Дисертант провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала матеріали до друку).

21. Абрагамович М. О. Удосконалена нами діагностика портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки за допомогою сайтової програми

«ГепатоПорт» / М. О. Абрагамович, М. Р. Ферко, С. Я. Толопко // Медицина ХХІ століття : матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю : зб. тез (м. Харків, 29 листопада 2012 р.). – Харків, 2012. – С. 3–4. (Дисертант провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала матеріали до друку).

22. Ферко М. Р. Особливості прогнозування декомпенсації цирозу печінки удосконаленим ультразвуковим доплерофлоуметричним методом / М. Р. Ферко, М. О. Абрагамович, С. Я. Толопко // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика на сучасному історичному етапі» : зб. тез (м. Київ, 26-27 квітня 2013 р.). – Київ, 2013. – С. 40–44. (Дисертант провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала матеріали до друку).

23. Абрагамович М. О. Нові можливості комплексної ультразвукової доплерофлоуметричної діагностики у прогнозуванні ускладнень цирозу печінки / М. О. Абрагамович, М. Р. Ферко, С. Я. Толопко // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук у ХХІ столітті» : зб. тез (м. Львів, 17-18 травня 2013 р.). – Львів, 2013. – С. 64–67. (Дисертант провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала матеріали до друку).

24. Абрагамович М. О. Діагностика ступеня важкості порушень вегетативної нервової системи за допомогою спеціально розробленої комп'ютерної програми «Гепатовега» у хворих на цироз печінки / М. О. Абрагамович, С. Я. Толопко, М. Р. Ферко // Міжнародна науково-практична конференція «Проблеми та стан розвитку медичної науки та практики в Україні» : зб. тез (м. Дніпропетровськ, 21-22 червня 2013 р.). – Дніпропетровськ, 2013. – С. 97–100. (Дисертант провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала матеріали до друку).

25. Коморбідні позапечінкові ураження у хворих на цироз печінки: характеристика; результати виокремлення з-поміж них синтропічних / О. О. Абрагамович, М. О. Абрагамович, М. Р. Ферко, С. Я. Толопко // Міжнародна науково-практична конференція «Досягнення медичної науки як чинник стабільності розвитку медичної практики» : зб. матеріалів (м. Дніпропетровськ, 11-12 березня 2016 р.). – Дніпропетровськ, 2016. – С. 72–76. (Дисертант провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала матеріали до друку).

26. Абрагамович М. О. Коморбідні позапечінкові ураження інших органів та систем у хворих на цироз печінки: характеристика; результати виокремлення з-поміж них синтропічних та залежності їх частоти від ступеня тяжкості портальної гіпертензії / М. О. Абрагамович, М. Р. Ферко, С. Я. Толопко // Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні наукові дослідження представників медичної науки – прогрес медицини майбутнього» : зб. матеріалів (м. Київ, 1-2 квітня 2016 р.). – Київ, 2016. – С. 82–85. (Дисертант провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала матеріали до друку).

27. Features of blood gas composition in patients with liver cirrhosis and syntropic hepatopulmonary syndrome, its dependence on the severity of liver damage due to C.G. Child - R.N. Pugh Score / O. O. Abrahamovych, M. O. Abrahamovych, S. J. Tolopko, O. P. Fayura, M. R. Ferko // Materials of the XI international research and practice conference «Science and Education», Vol. 2 (Munich, Germany, 6-7 April 2016 y.). – Munich, 2016. – P. 151–154. (Дисертант провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала матеріали до друку).

28. Абрагамович М. О. Частота та характер супутніх та синтропічних уражень дихальної системи у хворих на цироз печінки / М. О. Абрагамович, С. Я. Толопко, М. Р. Ферко // Міжнародна науково-практична конференція «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» : зб. Матеріалів (м. Дніпропетровськ, 8-9 квітня 2016 р.). – Дніпропетровськ, 2016. – С. 78–82. (Дисертант провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала матеріали до друку).

29. Абрагамович М. О. Характеристика позапечінкових уражень інших органів та систем у хворих на цироз печінки: результати виєлімінування з-поміж них синтропічних та залежності їх частоти від ступеня важкості портальної гіпертензії / М. О. Абрагамович, М. Р. Ферко, С. Я. Толопко // Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» : зб. матеріалів (м. Одеса, 8-9 квітня 2016 р.). – Одеса, 2016. – С. 7–12. (Дисертант провела узагальнення і статистичну обробку отриманих результатів, підготувала матеріали до друку).

АНОТАЦІЯ

Ферко М. Р. Характеристика синтропічних коморбідних позапечінкових уражень залежно від важкості портальної гіпертензії у хворих на цироз печінки; принципи їх лікування. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2017.

У дисертаційній роботі представлені результати нового розв'язання актуального клінічного завдання, що дало змогу удосконалити принципи лікування хворих на цироз печінки на основі результатів характеристики синтропічних коморбідних позапечінкових уражень залежно від важкості портальної гіпертензії.

Уперше з позиції інтерніста з'ясовано всі синтропічні позапечінкові ураження у хворих на цироз печінки, розроблено неінвазивний модифікований протокол ультразвукового доплерофлоуметричного обстеження судин черевної порожнини, сайтову програму «ГепатоПорт» та діагностовано ступені важкості портальної гіпертензії, патогенетичними механізмами якої є: розбалансована вегетативна нервова система з переважаючим впливом симпатичного відділу над парасимпатичним у пацієнтів з I ступенем важкості портальної гіпертензії та прямо пропорційним зростанням нейрогуморальних впливів у хворих із II і III

ступенями важкості портальної гіпертензії; підвищені рівні концентрацій ендотеліну-1, циклічного гуанозинмонофосфату, туморнекротизувального фактора α , реніну, альдостерону та натрійуретичного пептиду в плазмі крові, які мають прямо пропорційну залежність від ступенів важкості портальної гіпертензії. Результати дослідження свідчать, що під час лікування хворих на цироз печінки важливо брати до уваги патогенетичні особливості важкості портальної гіпертензії та залежні від неї варіанти комбінацій і/або поєднання позапечінкових синтропічних уражень, що дає змогу підвищити ефективність терапії таких пацієнтів і якість життя.

Ключові слова: цироз печінки, синтропічні коморбідні позапечінкові ураження, портальна гіпертензія, патогенетичні механізми портальної гіпертензії, принципи комплексного лікування хворих на цироз печінки.

АННОТАЦІЯ

Ферко М. Р. Характеристика синтропических коморбидных внепеченочных поражений в зависимости от тяжести портальной гипертензии у больных циррозом печени; принципы их лечения. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – внутренние болезни. – Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины, Львов, 2017.

В диссертационной работе представлены результаты нового решения актуальной клинической задачи, что позволило усовершенствовать принципы лечения больных циррозом печени путем выяснения результатов характеристики синтропических коморбидных внепеченочных поражений в зависимости от тяжести портальной гипертензии.

Впервые с позиции интерниста выявлены все синтропические коморбидные внепеченочные поражения у больных циррозом печени, разработаны неинвазивный модифицированный протокол ультразвукового доплерофлоуметрического обследования сосудов брюшной полости, сайтовая программа «ГепатоПорт» и диагностирована степень тяжести портальной гипертензии, патогенетическими механизмами которой являются: разбалансированная вегетативная нервная система с преобладающим влиянием симпатического отдела над парасимпатическим у пациентов с I степенью тяжести портальной гипертензии и прямо пропорциональным ростом нейрогуморальных воздействий у больных со II и III степенью тяжести портальной гипертензии; повышенный уровень концентрации эндотелина-1, циклического гуанозинмонофосфата, туморнекротизирующего фактора опухолей α , ренина, альдостерона и натрийуретического пептида в плазме крови, которые имеют прямо пропорциональную зависимость от степени тяжести портальной гипертензии. Результаты исследования свидетельствуют, что при лечении больных циррозом печени важно принимать во внимание патогенетические особенности тяжести портальной гипертензии и зависимые от нее варианты

комбинаций и/или сочетаний внепеченочных синтропических поражений, что позволяет повысить эффективность курации таких пациентов и качество их жизни.

Ключевые слова: цирроз печени, синтропические коморбидные внепеченочные поражения, портальная гипертензия, патогенетические механизмы портальной гипертензии, принципы комплексного лечения больных циррозом печени.

ANNOTATION

Ferko M. R. Characteristics of the Syntropic Comorbid Extrahepatic Lesions Depending on the Portal Hypertension Severity in the Patients with Liver Cirrhosis; Principles of Their Treatment. – On the rights of the manuscript.

Dissertation for the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in Speciality 14.01.02 – internal diseases. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health Care of Ukraine, Lviv, 2017.

The thesis presents the results of the new solving of an actual clinical problem that allowed us to improve the principles of the treatment of the cirrhotic patients on the base of the results of the characteristics of the syntropic comorbid extrahepatic lesions depending on the severity of portal hypertension.

Through the diagnostics of all extrahepatic lesions of other organs and systems in the patients with liver cirrhosis, it was proved the feasibility of using the complex clinical-laboratory and instrumental methods of examination of the skin, its appendages and mucous membranes, osteo-articular, respiratory, circulatory, hemopoietic, digestive, urinary, reproductive and nervous systems with the aim to isolate among them the syntropic lesions from the concomitant ones. According to the results of our study it was found the syntropic lesions of the skin, its appendages and mucous membranes in 87.5% of the cirrhotic patients (dyschromias, liver stigmata); osteo-articular system - in 80.8% (osteopenia, osteoporosis); respiratory - in 43.8% (hepatopulmonary syndrome, portopulmonary hypertension); circulatory - in 77.1% (hypotension, cirrhotic cardiomyopathy, sinus tachycardia, atrial fibrillation); hemopoietic - in 86.7% (anemia, leukocytosis, thrombocytopenia, coagulopathy); digestive - in 92.9% (varicose veins of the esophagus, cirrhotic gastropathy, varicose hemorrhoidal veins); urinary and reproductive - in 22.9% (hepatorenal syndrome type I and II); nervous - in 81.3% (cirrhotic encephalopathy); all the others - concomitant lesions.

Using the developed modified protocol of Doppler-floumetric ultrasound examination of the abdominal cavity vessels and site program «HepatoPort» (<http://hepatoport16mb.com>), the portal hypertension of the I degree was diagnosed in 122 patients (50.8%), II degree - in 57 patients (23.8%), III rd degree - in 61 patients (25.4%) with liver cirrhosis. In the pathogenesis of it there were involved: imbalanced autonomic nervous system with the predominant influence of the sympathetic over the parasympathetic branch and the transition of the regulation to the local (humoral-metabolic) levels in case of its severity increase; elevated levels of endothelin-1,

cyclic guanosine monophosphate, tumor necrotizing factor α , renin, aldosterone and natriuretic peptide in blood plasma. All them have directly proportional dependence on the portal hypertension severity degree, that allows to consider them as «markers» of its severity and as criteria for the reasoning of the treatment of the cirrhotic patients.

Diagnosing the extrahepatic syntropic mono- and comorbid extrahepatic lesions of other organs and systems, it was established that the incidence of all monomorbid diseases significantly ($p < 0.05$) decreases, and comorbid diseases - increases ($p < 0.05$) with the increasing of the portal hypertension severity. Thus, in the patients with the I degree portal hypertension monomorbid extrahepatic syntropic affected systems were diagnosed in 27.5 %, comorbid - in 60.0 % of the cases, the most common were the disorders of the digestive and hemopoietic system (in 56.6 %), among the variants of mono-, combined and/or united syntropic nosologies there were found 5.4 % of monomorbid and 51.4 % of comorbid, including the most common I degree esophageal varices and osteopenia (in 50.0 %). In the patients with the II degree portal hypertension in 3.5 % of the cases there were diagnosed monomorbid extrahepatic syntropic affected systems in 3.5 % and comorbid - in 96.5 % of the cases, the most common - combinations of the digestive and osteo-articular systems (in 91.7 %), and in the same amount - the disorders of the nervous and osteo-articular; among the variants of mono-, combined and/or united syntropic nosologies there were found 2.7 % of monomorbid and 89.2 % of comorbid, including the most common - telangiectasias and jaundice (64.9 %), and in the same amount of patients caput medusae and jaundice. In the patients with the III degree portal hypertension there were diagnosed 100.0 % of extrahepatic syntropic affected systems, the most common were the disorders of the digestive and osteo-articular or hemopoietic or nervous or skin, its appendages and visible mucous membranes lesions, and in the same amount of the patients - osteo-articular and circulatory or respiratory or hemopoietic, or nervous, or cirrhotic skin stigmata; among the variants of combined and/or united syntropic nosologies the most often - jaundice and the I degree varicose veins of the esophagus (in 90.2 %), that allowed to consider them as the factors that can complicate the course of the disease, determine the tactics of the treatment, prognosis of its effectiveness and life quality of the patients.

The results shows that during the treatment of the patients with liver cirrhosis it is important to take into account the pathogenetic features of the portal hypertension severity degree and dependent combined and/or united syntropic extrahepatic lesions. Thus, the complex treatment of the cirrhotic patients with the I degree portal hypertension should include nonselective β -blockers (carvedilol 6.25 mg - 1 tablet per day); with the II degree portal hypertension - angiotensin II receptor antagonists (valsartan 40.0 mg - 1 tablet per day) and aldosterone antagonists (spironolactone 50.0 mg - 1 tablet twice a day); with the III degree portal hypertension - angiotensin-converting enzyme inhibitors (enalapril 5.0 mg - 1 tablet per day), phosphodiesterase inhibitors (pentoxifylline 100.0 mg - 1 tablet twice a day) and aldosterone antagonists (spironolactone 100.0 mg - 1 tablet twice a day).

Key words: liver cirrhosis, syntropic comorbid extrahepatic lesions, portal hypertension, portal hypertension pathogenic mechanisms, principles of complex treatment of the cirrhotic patients.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВНС – вегетативна нервова система	HF % – percent of high frequency (відсоток високочастотних коливань)
ВРВС – варикозно розширені вени стравоходу	LF – low frequency (низькочастотні коливання)
ВРГВ – варикозно розширені гемороїдальні вени	LF % – percent of low frequency (відсоток низькочастотних коливань)
ВСР – варіабельність серцевого ритму	MNN – mean NN intervals (середня тривалість NN інтервалів)
ГПС – гепатопульмональний синдром	NN max – Normal to Normal maximum (максимальна тривалість NN інтервалів)
ГРС – гепаторенальний синдром	NN min – Normal to Normal minimum (мінімальна тривалість NN інтервалів)
ДМАТ – добове моніторування артеріального тиску	pNN50 % – percent of consecutive NN intervals with difference more then 50 ms between (відсоток пар сусідніх кардіоциклів, які відрізняються більш ніж на 50 мс)
ЕКГ – електрокардіографія	RMSSD – the square root of the mean squared differences of successive NN interval (квадратний корінь із середнього значення квадратів різниць послідовних NN інтервалів)
ЕТ-1 – ендотелін-1	SDNN – standart deviation of the NN interval (стандартне відхилення NN інтервалів)
Ехо-КГ – ехокардіографія	TP – total power (загальна спектральна потужність)
КПГ – коефіцієнт портальної гіпертензії	VLF – very low frequency (коливання дуже низької частоти)
ПГ – портальна гіпертензія	VLF % – percent of very low frequency (відсоток коливань дуже низької частоти)
ПЕ – печінкова енцефалопатія	
ППГ – портопульмональна гіпертензія	
ТНФ α – туморнекротизувальний фактор пухлин α	
УЗДФМО – ультразвукове доплерофлоуметричне обстеження	
цГМФ – циклічний гуанозинмонофосфат	
ЦГП – цирозна гастропатія	
ЦКМП – цирозна кардіоміопатія	
ЦП – цироз печінки	
ЧСС – частота серцевих скорочень	
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації	
CV % – procent of variation coefficient (відсоток коефіцієнту варіації)	
HF – high frequency (високочастотні коливання)	